



**Facultad
de
Ciencias**

Aplicación de la teoría de grafos al estudio de la enfermedad de Alzheimer

(Application of graph theory to study the Alzheimer disease)

Trabajo de Fin de Grado
Para acceder al
GRADO EN MATEMÁTICAS

Autor: Diego Salcines Gómez
Director: Mario Fioravanti Villanueva

Fecha: 25 de Junio de 2021

Resumen

En este trabajo se ha estudiado la actividad bioeléctrica cerebral y cómo esta se ve afectada con la manifestación de la demencia neurodegenerativa conocida como Alzheimer.

Esta actividad se ha registrado mediante electroencefalografías realizadas tanto a pacientes sanos como enfermos de Alzheimer, siendo esta una de las técnicas más utilizadas a la hora de hacer este tipo de estudios.

Todo el estudio se ha llevado a cabo utilizando la teoría de grafos, la cual debido a su avance en los últimos años, se ha convertido en una herramienta de vital importancia a la hora de estudiar el cerebro y sus enfermedades.

Las redes cerebrales y la actividad bioeléctrica cerebral se pueden ver como una gran red compleja que se comportan como una red de mundo pequeño. Debido a este comportamiento, se puede aplicar la teoría de grafos para el análisis e incluso la prevención de múltiples enfermedades neurodegenerativas.

Para poder realizar dicho estudio con teoría de grafos, se han realizado una serie de cambios para pasar de los resultados recogidos por las electroencefalografías a grafos, para así poder utilizar las matemáticas y poder sacar conclusiones sobre cómo el Alzheimer afecta a las propiedades de las redes de mundo pequeño y a la actividad y conectividad cerebral.

Palabras claves: electroencefalografía, actividad bioeléctrica cerebral, red de mundo pequeño, Alzheimer, red compleja, demencia neurodegenerativa.

Abstract

This project studies the brain bioelectric activity and the way it is affected due to the appearance of the neurodegenerative dementia known as Alzheimer.

This activity was recorded by electroencephalography performed on both healthy and Alzheimer's patients. This technique is one of the most used techniques when doing this type of study. The whole project was carried out using the graph theory, which due to its progress in recent years, is now a very important tool when studying the brain and its diseases.

The brain networks and the brain bioelectric activity are seen as a big complex network, in fact, they are seen as a small-world network. Due to this behaviour, we can apply the graph theory for the analysis and even the prevention of multiple neurodegenerative diseases.

In order to be able to carry out this project by using graph theory, some changes have been made to pass from the results collected by the electroencephalography to graphs, in order to be able to use mathematics and to draw conclusions about how Alzheimer disease affects the small-world network's properties and the activity and connectivity of the brain.

Key words: electroencephalography, brain bioelectric activity, small-world network, Alzheimer, complex network, neurodegenerative dementia.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría dar las gracias al director de mi trabajo, Mario, pues ha dedicado gran parte de su tiempo a ayudarme.

Quiero también agradecer a mi padre y a mi madre por haberme mostrado siempre el apoyo necesario durante todo el Grado, en especial a mi madre a quien la hubiera encantado verme acabar.

Por último, agradecer a mi novia Rosa por toda la paciencia y el apoyo que me ha brindado.

Índice general

1	Introducción	1
1.1	Objetivos del trabajo	3
1.2	Estructura del trabajo	3
2	Teoría de grafos	4
3	Redes Complejas	9
3.1	Tipos de Redes	14
3.2	Modelos de creación de redes	16
3.3	El sistema nervioso visto como una gran red compleja	19
4	Nociones de estadística	21
5	Técnicas de EEG y la enfermedad de Alzheimer	24
5.1	Electroencefalografía	24
5.2	Enfermedad de Alzheimer	29
6	Estudio experimental	32
6.1	Estudio 1	32
6.2	Estudio 2	34
6.3	Comparativa de resultados de ambos estudios	38
7	Conclusiones	40
	Bibliografía	42

Capítulo 1

Introducción

Hoy en día prácticamente todo se puede estudiar con ayuda de las matemáticas. Una de las teorías matemáticas más utilizadas a la hora de realizar estudios es la conocida como teoría de grafos.

La teoría de grafos tuvo su comienzo en el siglo XVIII, cuándo apreció el problema de los siete puentes de Königsberg solucionado por Euler [3].

A partir de ese momento, esta teoría se utilizaría para todo tipo de aplicaciones. Primero, el físico Gustav Kirchhoff la utilizó para analizar las redes eléctricas, más adelante, Francis Guthrie planteó el problema de los cuatro colores apoyándose en esta teoría y posteriormente se comenzó a utilizar en el ámbito biológico para estudiar el comportamiento de células, prevenir enfermedades....[7]

Actualmente, la teoría se aplica para el estudio de enfermedades neurológicas como la epilepsia o el Alzheimer, ya que el cerebro puede ser estudiado como una gran red compleja donde las neuronas son los nodos de la red y las sinapsis las aristas.

El cerebro está compuesto por alrededor de 100 billones de neuronas conectadas por 100 trillones de sinapsis. Pero estas conexiones son dinámicas, es decir, no son fijas y pueden ir variando o incluso desaparecer dando lugar a la aparición de enfermedades [11].

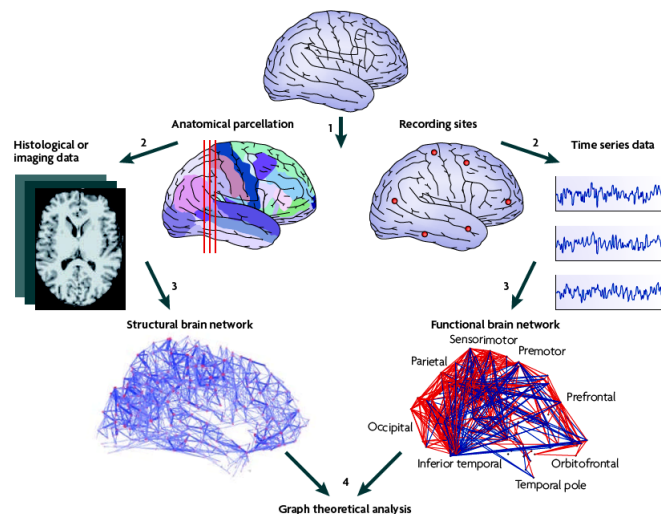


Figura 1.1

A la hora de estudiar el cerebro como una red compleja, fue de vital relevancia el modelo de Watts-Strogatz (WS) desarrollado por Duncan Watts y Steven Strogatz en 1998 [22], ya que apareció entonces el concepto de red de mundo pequeño. Dicha red tiene unas propiedades muy características y que aportan una gran conectividad a dicha red.

Estas propiedades son una longitud de camino pequeña, es decir, que para llegar de un nodo a otro cualquiera de la red, el número de pasos para llegar no es elevado, y un coeficiente de agrupamiento elevado, lo que significa una gran conexión entre los nodos y sus vecinos, estando todos altamente conectados entre sí [22].

Debido a las similitudes entre dichas redes y el cerebro y sus propiedades, se logró mejorar el estudio del cerebro y sus enfermedades, siendo así una de las teorías más utilizadas en este ámbito.

Este trabajo va a aplicar teoría de grafos para estudiar la enfermedad de Alzheimer y sus consecuencias en la conectividad del cerebro.

Nosotros no vamos a fijar la red siendo las neuronas los nodos y las aristas las sinapsis, sino que vamos a estudiar la conectividad cerebral ayudándonos de los resultados obtenidos al realizar electroencefalografías a pacientes enfermos de Alzheimer y pacientes sanos.

La electroencefalografía (EEG) es una técnica desarrollada a finales del siglo XIX y principios del siglo XX. El primero en utilizarla en humanos fue Hans Berger aunque ya había sido probada anteriormente en ratones y otros animales [1].

La electroencefalografía mide la actividad bioeléctrica entre distintas áreas cerebrales, dando como resultados series temporales de actividad entre los distintos electrodos utilizados.

Los electrodos son conductores eléctricos que se sitúan en la cabeza y reciben la actividad cerebral mediante corrientes eléctricas [1].

Nosotros vamos a trazar nuestras redes complejas a partir de los resultados de dichas EEG, siendo los nodos los distintos electrodos utilizados, y las aristas o conexiones entre los nodos las vamos a definir de distinta forma. En uno de los estudios, todos los nodos estarán conectados entre sí y definiremos unos pesos a las aristas, siendo estos pesos calculados con la distancia euclídea de las densidades espectrales de potencia [16].

En el otro estudio, no todos los nodos estarán conectados entre sí, dependiendo estas conexiones de una probabilidad conocida como probabilidad de sincronización [20].

Una vez hayamos realizado las EEG a los pacientes tanto enfermos como sanos o de control y hallamos obtenido los grafos promedio correspondientes de ambos grupos, se calcularán tanto el coeficiente de agrupamiento como la longitud de camino de estos nodos, para así poder compararlos entre sí y ver las diferencias entre los resultados obtenidos para poder sacar conclusiones sobre cómo afecta el Alzheimer a la conectividad cerebral.

Para poder obtener resultados significativos, se realizará un estudio estadístico de forma paralela, donde calcularemos los p-valores de los resultados obtenidos y compararemos una o varias variables de los distintos grupos.

Estas comparaciones se llevarán a cabo mediante test ANOVA univariante en el caso del primer estudio [16], y en el caso del segundo se compararán mediante t-test y obteniendo el coeficiente de correlación de Pearson para comparar varias variables entre sí [20].

Se espera poder obtener unos resultados que reflejen una pérdida significativa en la conectividad cerebral de los pacientes enfermos de Alzheimer, es decir, se espera que el comportamiento de mundo pequeño de las redes complejas obtenidas de los pacientes enfermos sea significativamente menor que el de los pacientes sanos o de control [16, 20].

1.1 Objetivos del trabajo

A continuación se van a definir los objetivos principales del trabajo y sus puntos más importantes.

1. Explicar las nociones teóricas necesarias para desarrollar el tema del trabajo, en las áreas de:
 - ✓ Teoría de grafos
 - ✓ Redes complejas
 - ✓ Estadística
2. Introducir los conceptos y procedimientos principales sobre la técnica de la electroencefalografía.
3. Describir y analizar dos estudios experimentales realizados por dos grupos de investigación, en los que se utilizan los métodos anteriores para el estudio de la enfermedad de Alzheimer.

1.2 Estructura del trabajo

Este trabajo puede dividirse en siete capítulos bien diferenciados, de los cuales inician y finalizan el trabajo los capítulos de introducción y conclusiones, respectivamente. A continuación se describe de forma superficial el contenido de cada uno de los capítulos que constituyen el trabajo.

Capítulo 1 Este capítulo pertenece a la parte introductoria del trabajo. En él, se comenzará con una breve contextualización donde se tratará sobre algunos de los conceptos más importantes. Además se describen los objetivos del trabajo.

Capítulo 2 Se tratará de introducir conceptos básicos sobre la teoría de grafos, sirviendo esto de introducción a la parte de las matemáticas que vamos a desarrollar.

Capítulo 3 Este capítulo se centrará en explicar el concepto de red compleja y sus propiedades, así como unos cuantos tipos de redes y algún modelo de creación de redes.

Capítulo 4 Este capítulo nos dará una breve introducción a algunos conceptos estadísticos que se utilizan a lo largo de los estudios.

Capítulo 5 Se hablará sobre la electroencefalografía y su historia, también se dará una introducción a la enfermedad de Alzheimer y se introducirán algunos conceptos importantes para entender el funcionamiento de las EEG.

Capítulo 6 En este capítulo se van a desarrollar los dos estudios prácticos aplicados a paciente enfermos y sanos, al final se hará una comparativa entre los resultados obtenidos en ambos estudios.

Capítulo 7 Por último, se cerrará el trabajo con las conclusiones del mismo y dando a conocer si se han logrado los objetivos establecidos en la introducción.

Capítulo 2

Teoría de grafos

Antes de entrar a explicar lo que son las redes complejas y sus propiedades, es necesario introducir conceptos y propiedades más simples de Teoría de Grafos.

La idea intuitiva de grafo se podría expresar como un conjunto de nodos que pueden estar más o menos unidos entre sí. La noción de grafo fue desarrollada por Euler en 1736 para tratar el famoso problema de los puentes de Königsberg [3].

En la actualidad, la teoría de grafos se aplica para mejorar y optimizar el funcionamiento de actividades como las rutas por carreteras de compañía de transporte, el cableado eléctrico de algunas regiones o el sistema de tuberías de las ciudades entre otras muchas aplicaciones.

A continuación, pasamos a introducir una noción más técnica de lo qué es un grafo. Todas estas definiciones y ejemplos han sido extraídos de libros de teoría de grafos como por ejemplo el libro [12].

Definición 2.1 (Grafo finito) *Un grafo finito es una terna $G = (V, A, \varphi)$ donde $V = V(G)$ es un conjunto finito (cuyos elementos se denominan vértices o nodos) no vacío, $A = A(G)$ es un conjunto finito cuyos elementos se llaman aristas o conexiones, y $\varphi : A \rightarrow \varphi(V)$ es una aplicación que asocia a cada arista un par de vértices. Es decir,*

$$\varphi(a) = \{x, y\} \text{ con } a \in A \text{ y } x, y \in V$$

Las aristas unen unos vértices con otros, pero también se puede dar el caso de que una arista una un vértice consigo mismo. En este caso estaremos hablando de un lazo.

Definición 2.2 (Lazo) *Se dice que la arista a es un lazo si $\varphi(a) = \{x, x\}$ para un cierto $x \in V$.*

Por norma general, en este trabajo vamos a tratar solo con grafos sin lazos y con vértices con solo una arista entre ellos. A estos se les conoce como grafos simples.

Definición 2.3 (Grafo simple) *Diremos que un grafo es simple si no tiene lazos y dos vértices están unidos a lo sumo por una única arista.*

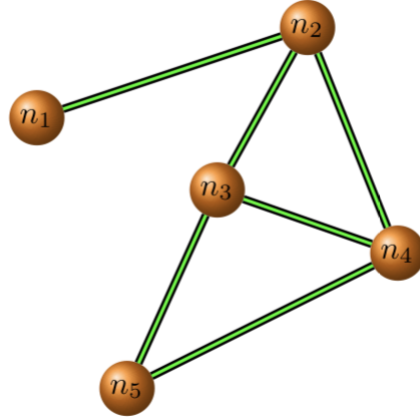


Figura 2.1: Grafo simple formado por 5 vértices y 6 aristas [21]

Hay grafos cuyas aristas solo se recorren en una única dirección asignada por una aplicación, estos son los grafos dirigidos o digrafos.

Definición 2.4 (Grafo dirigido o digrafo) *Un grafo dirigido o digrafo es una terna $G = (V, A, \varphi)$ donde V y A son como en la definición de grafo y $\varphi : A \rightarrow V \times V$ es una aplicación que asocia a cada arista un par de vértices ordenados, de la forma $\varphi(a) = (x, y)$ con $a \in A$ y $x, y \in V$, es decir, una arista que empieza en x y acaba en y .*

Hay varias formas de representar un grafo. La más común es mediante un dibujo con vértices y aristas, pero a veces los grafos pueden ser conjuntos de nodos y aristas muy grandes y no son fácilmente representables mediante un dibujo. Otra forma de representar un grafo es mediante la Matriz de Incidencia

Definición 2.5 (Matriz de incidencia) *Sea G un grafo simple, la matriz de incidencia es otra forma de representar el grafo, en la cual las columnas representan las distintas aristas del grafo y las filas representan los nodos del grafo. La matriz estará formada únicamente por unos y ceros. Sea M la matriz de incidencia, sea n el número de nodos y m el número de aristas de G , la dimensión de la matriz de incidencia será $n \times m$. El elemento m_{ij} de la matriz M será 1 si el nodo i está unido por la arista j y será 0 en caso contrario.*

$$B_{il} = \begin{cases} 1 & \text{si la arista } l \text{ tiene un extremo en el vértice } i \\ 0 & \text{en cualquier otra situación} \end{cases}$$

Ejemplo 2.1 *La matriz de incidencia correspondiente al grafo de la figura 2.1 sería:*

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

También podemos encontrar un grafo representado mediante su matriz de adyacencia.

Definición 2.6 (Matriz de adyacencia) *La matriz de adyacencia de un grafo es una matriz cuadrada de tamaño n (siendo n el número de vértices del grafo). Cada elemento a_{ij} de la matriz vale 1 cuando haya una arista que una los vértices i, j . En caso contrario el elemento $a_{ij} = 0$.*

Ejemplo 2.2 Como ejemplo de matriz de adyacencia, la siguiente sería la correspondiente a la figura 2.1.

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

Ahora, vamos a introducir algunas nociones importantes sobre recorridos en grafos.

Definición 2.7 (Recorrido, camino, recorrido cerrado, recorrido simple, circuito, ciclo)

Sea $G = (V, A, \varphi)$ un grafo:

1. Un recorrido en G es una sucesión $x_0 a_1 x_1 a_2 x_2 \cdots x_k a_k x_k$ donde $x_i \in V$ y a_i es una arista incidente a x_{i-1} y a x_i .
2. Un recorrido se dice camino si todas las aristas son distintas.
3. Un recorrido se dice cerrado si $x_0 = x_k$.
4. Un recorrido se dice simple si no hay vértices repetidos salvo quizás el primero y el último.
5. Un recorrido se denomina circuito si es un camino cerrado.
6. Un recorrido se denomina ciclo si es un camino simple cerrado no trivial.

Las aristas de un grafo pueden tener un coste o peso, es decir, que moverse de un vértice a otro en el grafo puede ser más o menos costoso, dependiendo de el camino de aristas que elijas. Por esto es importante introducir la noción de grafo pesado, ya que estos son mucho más útiles y prácticos en determinados casos.

Definición 2.8 (Grafo pesado) Un grafo pesado o ponderado en aristas es un grafo $G = (V, A, \varphi)$ junto con una aplicación $w : A \rightarrow \mathbf{R}^+$. w es la aplicación peso que asigna a cada arista una longitud, peso o tamaño.

Para poder entender mejor el concepto de grafo pesado podemos observar un ejemplo en la figura 2.2.

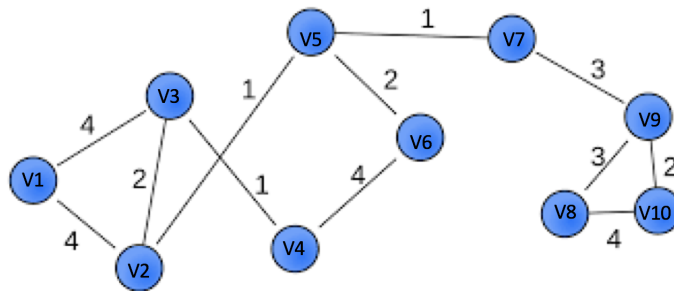


Figura 2.2: Grafo pesado con un peso asignado a cada arista [12].

Dada una trayectoria en un grafo pesado $x_0 a_1 x_1 \cdots a_k x_k$, se define su peso como la suma de todos los pesos de las aristas que están en la trayectoria.

En el estudio 1, que se describirá más adelante en el trabajo, el peso w_{ij} asignado será uno menos la distancia euclídea entre el contenido espectral de los electrodos i y j , es decir, $w_{ij} = 1 - ED_{ij}$. Todo esto se puede observar en la fórmula 6.1 que se verá en el estudio 1 del capítulo 6 de este trabajo.

La matriz de adyacencia de un grafo pesado es algo diferente a la matriz de adyacencia de un grafo no pesado, siendo la del pesado de la siguiente forma:

Definición 2.9 (Matriz de adyacencia de un grafo pesado) Sea $G = (V, A, \varphi)$ un grafo pesado junto con su aplicación peso w . Su matriz de adyacencia pesada es una matriz cuadrada de dimensión $|V| = N$, cuyo elemento a_{ij} de la matriz A vale w_{ij} si existe arista entre los vértices i y j , y 0 en caso contrario.

$$A_{ij} = \begin{cases} w_{ij} & \text{si existe arista entre } i \text{ y } j \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases}$$

Veamos ahora cuál sería la matriz de adyacencia pesada de nuestra figura 2.2.

Ejemplo 2.3 Ejemplo de matriz de adyacencia pesada correspondiente al grafo pesado de la figura 2.2

$$\begin{pmatrix} 0 & 4 & 4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 4 & 0 & 2 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 4 & 2 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 2 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 4 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3 & 3 & 0 & 2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4 & 2 & 0 \end{pmatrix}$$

Vamos a introducir ahora el término de vértice vecino.

Definición 2.10 (Vértice vecino) Dos vértices son vecinos, adyacentes o incidentes si existe una arista entre ellos.

Los vértices en los grafos pueden tener varias conexiones con otros vértices vecinos, pueden tener solo unas pocas o una conexión o pueden no tener ninguna. En el caso de que en un grafo todos los vértices estén conectados entre sí, diremos que el grafo es conexo.

Definición 2.11 (Grafo conexo) Sea G un grafo, se dice conexo si cada par de vértices a y b están conectados por un camino; es decir, si para cualquier par de vértices, existe al menos un camino posible desde el vértice a hacia b .

Veamos ahora un grafo conexo y un grafo no conexo para entender la diferencia en la figura 2.3:

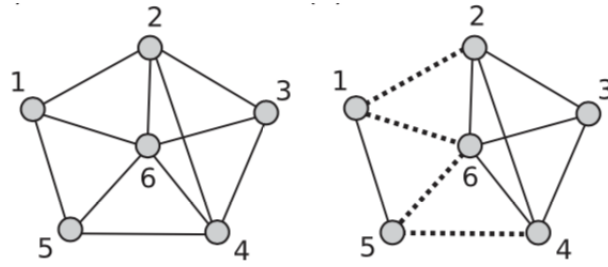


Figura 2.3: Ejemplo de grafo conexo a la izquierda e inconexo a la derecha, faltando las aristas trazadas con puntos [12].

Vamos a introducir la noción de grado de un vértice, siendo esta de gran importancia para asignar más o menos importancia a los vértices del grafo.

Definición 2.12 (Grado de un vértice) Sea n un vértice de un grafo G , el grado del vértice n es el número de aristas de G que inciden en n y lo denotamos como d_n .

Ejemplo 2.4 Vamos a proceder a poner un par de ejemplos fijándonos en el grafo conexo de la figura 2.3.

Para el caso del vértice 2, el grado sería $d_2 = 4$.

Para el caso del vértice 6, el grado sería $d_6 = 5$.

Capítulo 3

Redes Complejas

En este capítulo, vamos a tratar las redes complejas y algunas de sus propiedades. En la actualidad las redes complejas se estudian por su relación con muchos campos de la ciencia y otros campos importantes de nuestras vidas.

Sin duda, muchos sistemas en la naturaleza se pueden describir por medio de redes complejas. Estas redes complejas se asemejan a los grafos, constando de una serie de nodos conectados por enlaces. La principal diferencia entre ambos es el tipo de enlace, ya que en las redes complejas a estos enlaces se les agregan algunas características dinámicas que hacen necesario estudiarlos desde varios puntos de vista. Esto es debido a que dichos enlaces pueden ir variando sus características, y por tanto dando lugar a cambios importantes en la red [7].

Los ejemplos de la presencia de las redes complejas en la vida real son numerosos, algunos ejemplos destacables son los siguientes: el sistema nervioso visto como una red de neuronas conectados por medio de las sinapsis, las redes sociales [7], las relaciones personales que tenemos con la gente que nos rodea, siendo nosotros los nodos de la red, o en nuestro caso, los resultados de las electroencefalografías donde los nodos son los electrodos y las aristas se obtienen de distintas formas [20, 16].

Dos conceptos clave de las redes complejas que aportan diversas propiedades importantes como el comportamiento de mundo pequeño [12] son el coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino.

Coeficiente de clustering o de agrupamiento

En esta sección vamos a dar a conocer qué es el coeficiente de agrupamiento, y su importancia a la hora de realizar nuestro estudio. El coeficiente de agrupamiento tiene un papel fundamental a lo largo de todo nuestro estudio, indicando una pérdida de conexión neuronal en caso de disminuir. Vamos a introducir el concepto de coeficiente de agrupamiento local de un nodo y el coeficiente de agrupamiento global de la red. Estos conceptos los definiremos tanto para grafos pesados (que van a formar parte de nuestro estudio), como para grafos no pesados.

Coeficiente de agrupamiento para grafos no pesados

Vamos a pasar a definir el coeficiente de agrupamiento local de un nodo en un grafo no pesado.

Definición 3.1 (Coeficiente de agrupamiento local) *El coeficiente de agrupamiento C_i de un nodo i representa la probabilidad de que otros nodos j , que están conectados a él, estarán conectados a su vez entre sí. Para nodos aislados (vértices que no tienen ninguna conexión), el coeficiente de agrupamiento se definiría como $C_i = 0$. De esta manera, el coeficiente de agrupamiento para el nodo i se define como*

$$C_i = \frac{A_i}{k_i(k_i - 1)}, \quad (3.1)$$

siendo k_i el número de vecinos del nodo i , y A_i el número de aristas entre el nodo i y sus vecinos.

Para caracterizar a la red con un coeficiente de agrupamiento, aparece el concepto de coeficiente de agrupamiento global.

Definición 3.2 (Coeficiente de agrupamiento global o característico) *El coeficiente de agrupamiento global o característico es el valor medio del coeficiente de agrupamiento local de todos los nodos.*

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} C_i. \quad (3.2)$$

Coeficiente de agrupamiento para grafos pesados

En esta sección vamos a mostrar como se calcula el valor del coeficiente de agrupamiento, tanto local como global, en grafos pesados. Obviamente para el cálculo de estos entran en juego los diferentes pesos de las aristas del grafo. En uno de nuestros estudios vamos a utilizar estos conceptos en función de los pesos y por tanto es importante mostrar como se calculan. El concepto de coeficiente de agrupamiento es el mismo para grafos pesados y no pesados, solamente difieren en la forma de calcularse.

Definición 3.3 (Coeficiente de agrupamiento local) [\[16\]](#)

$$C_i = \frac{\sum_{k \neq i} \sum_{l \neq i, l \neq k} w_{ik} w_{il} w_{kl}}{\sum_{k \neq i} \sum_{l \neq i, l \neq k} w_{ik} w_{il}}. \quad (3.3)$$

Una vez tenemos claro ese concepto, el cálculo del coeficiente de agrupamiento global consiste en hacer una media de todos los coeficientes del grafo.

Definición 3.4 (Coeficiente de agrupamiento global o característico) *Este coeficiente se calcula de la misma manera que para los grafos no pesados, como podemos observar en la fórmula 3.2.*

Longitud de camino

En esta sección vamos a introducir el otro concepto más importante de nuestro estudio y que tiene gran relevancia a la hora de caracterizar las redes. Al contrario que el coeficiente de agrupamiento, un aumento de la longitud de camino de la red nos indicaría una pérdida de la conexión neuronal. Al igual que para el coeficiente de agrupamiento, vamos a introducir este concepto tanto para grafos pesados como para grafos no pesados.

Longitud de camino para grafos no pesados

Pasamos a definir el concepto de longitud de camino para grafos no pesados.

Definición 3.5 (Longitud de camino local) *La longitud de camino de un nodo i es el número medio de aristas que se deben cruzar para ir del nodo i al resto de nodos de la red. La fórmula para calcularla es*

$$L_i = \sum_{j \in \{1, \dots, N\}} \left(\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{j \in \{1, \dots, N\}, j \neq i} d_{ij} \right), \quad (3.4)$$

donde N es el número total de nodos de la red, n el número de nodos implicados y d_{ij} el camino más corto entre el nodo i y j .

Para poder caracterizar al grafo con una longitud de camino y no tener que estar mirando la longitud de camino de cada nodo, aparece la conocida longitud de camino global o característica.

Definición 3.6 (Longitud de camino global o característica) *Es una medida global de la red, es decir, que sólo hay un valor para la red entera. Consiste en la media de la longitud de camino de cada nodo de la red*

$$L = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} L_i. \quad (3.5)$$

Longitud de camino para grafos pesados

Ahora vamos a mostrar como se calcula la longitud de camino tanto local como global para grafos pesados. Como ya sabemos, en una parte de nuestro estudio vamos a utilizar estos conceptos en función de los pesos y por tanto es muy importante saber cómo calcularlos. Los conceptos de longitud de camino para grafos pesados y no pesados son iguales, tan solo difieren en su cálculo debido a los pesos de las aristas. La longitud de camino local de un nodo en un grafo pesado se calcula de la siguiente forma:

Definición 3.7 (Longitud de camino local) [16]

$$L_{ij} = \frac{1}{w_{ij}}, \quad (3.6)$$

con w_{ij} el peso de la arista que une a los vértices i y j .

Una vez tenemos claro este concepto, pasamos a definir la longitud de camino global o característica.

Definición 3.8 (Longitud de camino global o característica) *Esta longitud se calcula de la misma manera que para los grafos no pesados, como podemos observar en la fórmula 3.5.*

A la hora de estudiar el cerebro como una red compleja, se empieza a hablar de la mayor o menor importancia que tienen algunos nodos y aristas de la red. Es por esto que aparece el término de nodo central, que es un nodo que tiene más importancia que otros en la red y suele ser porque por él pasan muchos de los caminos más cortos entre nodos. Debido a esto, se dice que por ellos pasa todo el flujo de información de la red.

Vamos a definir lo que es un camino más corto entre dos nodos en la red:

Definición 3.9 (Camino más corto) *Un camino más corto entre dos nodos i y j de una red es aquel camino en el que la suma de los pesos de las aristas, en el caso de grafos pesados, o la suma de el número de aristas, en el caso de grafos no pesados, que lo constituyen sea mínima.*

Ahora que ya tenemos más claro lo que es un nodo central, podemos pasar a definir una medida de centralidad de la red conocida como centralidad de intermediación (betweenness centrality):

Definición 3.10 (Centralidad de intermediación) *La centralidad de intermediación es una medida de centralidad en un gráfico basado en caminos más cortos. El valor de ésta en cada nodo es la fracción de todos los caminos más cortos en la red que pasan a través de un nodo. Así pues, los nodos con una centralidad de intermediación mayor son nodos más centrales en la red. El valor de la centralidad de intermediación de cada nodo es*

$$B_i = \sum_{h,j \in N, h \neq j \neq i} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}, \quad (3.7)$$

donde ρ_{hj} es el número de caminos más cortos entre los nodos h y j y $\rho_{hj}(i)$ el número de caminos más cortos entre h y j que pasan por el nodo i

Vamos a proceder a introducir otra métrica importante en el mundo de las redes y que resulta interesante debido a su similitud con el coeficiente de agrupamiento. Esta métrica se llama local efficiency y se calcula de forma similar al coeficiente de agrupamiento, la diferencia es que la métrica local efficiency tiene en cuenta tanto las conexiones directas de el nodo como las no directas, es decir, no solo tiene en cuenta a los nodos adyacentes si no que también tiene en cuenta los nodos conectados por caminos [8]. La fórmula de esta métrica es

$$e_i^l = \frac{1}{N_{G_i}(N_{G_i} - 1)} \sum_{j \neq h \in V_i} \frac{1}{l_{jh}} = \frac{1}{N_{G_i}(N_{G_i} - 1)} \sum_{j \neq h \in V_i} A_{jh}, \quad (3.8)$$

donde $G_i = (V_i, A_i)$ es un subgrafo formado por los primeros vecinos del nodo i (pero no por i), N_{G_i} representa el cardinal del conjunto G_i y l_{jh} es la longitud de camino desde el nodo h hasta el j . En este caso, el algoritmo empleado para calcular l_{jh} es el Algoritmo de Dijkstra [6]. Los nodos centrales vuelven a tener un papel importante con respecto a esta medida, de tal forma que estos tienden a tener valores de la métrica local efficiency elevados, lo que quiere decir que los nodos centrales se encargan en gran medida de la eficiencia de la distribución de información de la red.

Estos conceptos son introducidos para facilitar y mejorar el estudio de las diferentes redes complejas que nos podemos encontrar. Hay tres conceptos que juegan un papel clave: la longitud de camino, el coeficiente de agrupamiento (clustering), y la distribución de grados. La longitud de camino y el coeficiente de agrupamiento ya los hemos definido anteriormente, por lo que vamos a pasar a definir la distribución de grados.

Definición 3.11 (Función de distribución de grados) *La distribución de grados de los nodos en una red viene dado por la función de distribución $P(k)$, que es la probabilidad de que un nodo seleccionado al azar tenga exactamente k aristas. La distribución de grado es definida como*

$$P_k = \frac{N_k}{N}, \quad (3.9)$$

donde N es el número total de nodos de la red, y N_k es el número de nodos de la red con exactamente k conexiones.

Vamos a pasar a introducir varios conceptos útiles sobre las redes, que podemos utilizar a la hora de clasificarlas de forma distinta. Es importante definir el concepto de árbol en teoría de grafos antes de introducir los conceptos de triada y transitividad.

Definición 3.12 (Árbol) *Un árbol es un grafo conexo que no contiene ciclos.*

Una vez entendido el concepto de árbol, pasamos a definir el término triada que juega un papel fundamental en el cálculo de la transitividad de la red.

Definición 3.13 (Triada) *Una triada es un árbol formado por tres nodos, o equivalentemente, un grafo formado por un par de aristas y los correspondientes nodos de terminación.*

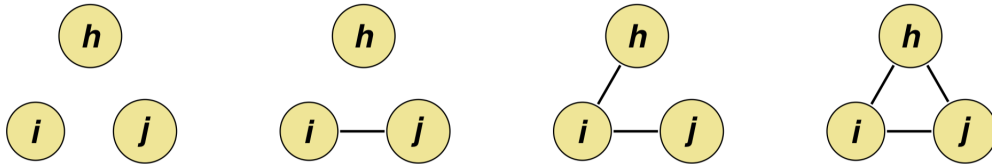


Figura 3.1: La imagen muestra distintos tipos de triadas, de izquierda a derecha podemos observar: empty, one edge, two-star y triangle [18].

En la figura 3.2 podemos observar muchos tipos de triadas dependiendo de los vértices que seleccionemos.

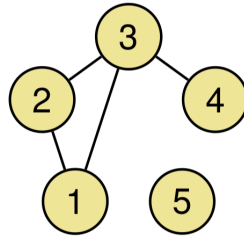


Figura 3.2: Grafo para analizar tipos de triadas presentes [18].

Ejemplo 3.1 *Ahora vamos a clasificar los tipos de triadas de la figura 3.2 en la siguiente tabla.*

i	j	h	tipo de triada
1	2	3	triangle
1	2	5	one edge
1	2	5	one edge
1	3	4	two-star
1	3	5	one edge
1	4	5	empty
2	3	4	two-star
2	3	5	one edge
3	4	5	one edge

Teniendo claro el concepto de triada, podemos proceder a definir el concepto de transitividad:

Definición 3.14 (Transitividad) [12] *La transitividad T de una red es la fracción de triadas transitivas, es decir, triadas que son subgrafos de triángulos.*

$$T = 3 \cdot \frac{n_{\triangle}}{n_{\wedge}} \quad \text{con } 0 \leq T \leq 1$$

Siendo n_{\triangle} el número de triángulos y n_{\wedge} el número de triadas.

El factor 3 del numerador de la ecuación anterior, sirve para compensar que cada triángulo en la red equivale a 3 triadas. De esta forma, se asegura que $0 \leq T \leq 1$ en toda la red.

Podemos observar en la figura 3.3 tres ejemplos de grafos con distinto nivel de transtividad.

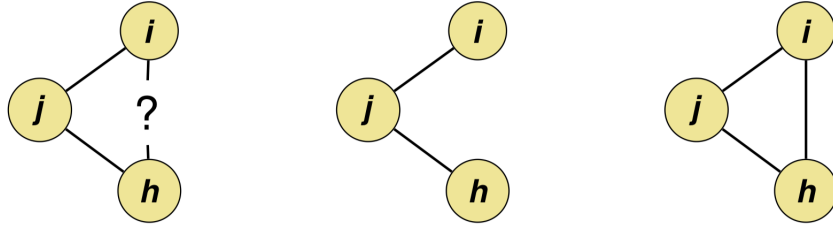


Figura 3.3: Tres figuras con el mismo número de vértices, la de la izquierda es potencialmente transitiva, la del medio intransitiva y la otra transitiva [18].

También, podemos definir la Transitividad de una red en función de su coeficiente de agrupamiento de la siguiente forma:

$$T = \frac{\sum_i n_{\wedge_i} \cdot c_i}{\sum_i n_{\wedge_i}}$$

con n_{\wedge_i} el número de triadas

Otro concepto en relación a las aristas es el rango de una arista.

Definición 3.15 (Rango de una arista) *El rango de una arista l_{ij} es el camino más corto entre el nodo i y el nodo j si la arista l_{ij} fuera eliminada.*

3.1 Tipos de Redes

Existen muchos tipos y subtipos de redes complejas, pero nosotros nos vamos a centrar en las tres mas usadas en estudios como el nuestro.

Los tres tipos de redes que vamos a tratar son: Redes aleatorias (Random network), Redes Libres de Escala (scale-free network) y las más importantes para nuestro estudio, las Redes de Mundo Pequeño (small-world network)[12].

La idea intuitiva de una red aleatoria es la de una red que ha sido formada sin seguir ningún patrón de conexión de vértices ni de aristas.

Definición 3.16 (Red aleatoria) *Sea una red $G = (V, A, \varphi)$ con n vértices. Diremos que G es aleatoria si las aristas que conectan dos vértices cualesquiera se generan aleatoriamente. Este*

tipo de redes son muy utilizadas a la hora de llevar a cabo aplicaciones prácticas utilizando Teoría de Grafos.

En la figura 3.4 podemos observar una red aleatoria.



Figura 3.4: Ejemplo de red aleatoria [12].

También se puede dar el caso de que las redes tengan las aristas distribuidas de forma irregular, teniendo algunos vértices muchas aristas conectando a otros vértices y otros pocas o ninguna. En este caso estaremos hablando de redes libres de escala.

Definición 3.17 (Red libre de escala) *Una red libre de escala es una red compuesta de nodos y enlaces, que tiene la particularidad de que los enlaces están distribuidos de forma muy despareja. En esas redes algunos nodos están altamente conectados, es decir, poseen un gran número de enlaces a otros nodos, aunque el grado de conexión de casi todos los nodos es bastante bajo.*

El tipo de red más importante y utilizada a la hora de realizar estudios en el sistema nervioso es la red de mundo pequeño, esto es debido a sus propiedades similares al comportamiento de éste.

Definición 3.18 (Red de mundo pequeño) *Una red de mundo pequeño es un tipo de red $G = (V, A, \varphi)$ en la cuál la mayoría de los nodos no son vecinos entre sí, y sin embargo la mayoría de los nodos pueden ser alcanzados desde cualquier nodo origen a través de un número relativamente corto de saltos entre ellos.*

En la figura 3.5 podemos observar una red de mundo pequeño.

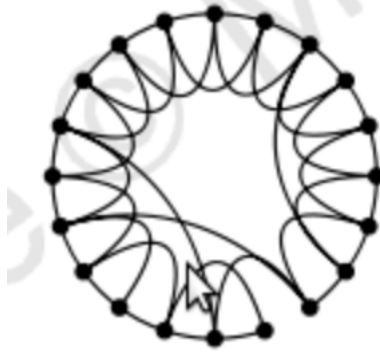


Figura 3.5: Ejemplo de red de mundo pequeño [12].

Vamos a proceder a introducir el concepto de red regular y mostraremos un ejemplo de ella.

Definición 3.19 (Red regular) *Las redes regulares de grado k son aquellas en las que todos los nodos tienen el mismo grado. Estas redes poseen también un alto coeficiente de agrupamiento, y una longitud de camino característica alta.*

En la figura 3.6 podemos observar una red regular.

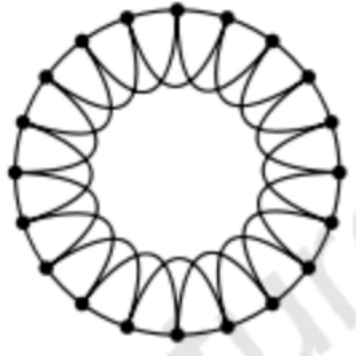


Figura 3.6: Ejemplo de red regular [12].

Pasemos a definir otros conceptos importantes de las redes complejas. Como ya he mencionado anteriormente, las redes de mundo pequeño tienen unas propiedades que las hacen perfectas para compararlas con el sistema neuronal. Dichas propiedades son las siguientes:

Definición 3.20 (Comportamiento de mundo-pequeño) *Decimos que una red tiene comportamiento de mundo pequeño si la red tiene una longitud de camino pequeña y un coeficiente de agrupamiento elevado.*

3.2 Modelos de creación de redes

En esta sección nos vamos a centrar en describir algunos modelos importantes a la hora de crear determinadas redes, ya sea para crear una red de mundo pequeño o una red aleatoria, vamos a

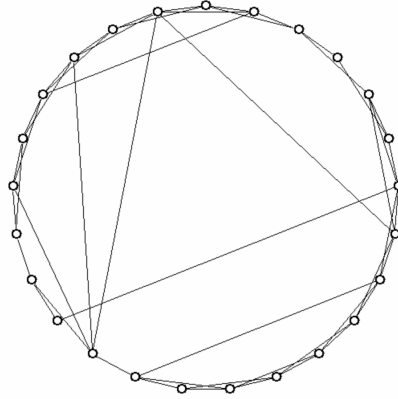


Figura 3.7: Modelo de creación de redes Watts-Strogatz [22].

recurrir a estos modelos.

Antes de describir estos modelos, vamos a conocer a algunos de sus autores:

El primer modelo es el WS, recibe este nombre por sus creadores Duncan Watts y Steven Strogatz quienes publicaron un artículo en la revista Nature en 1998 dando a conocerlo.

Por otra parte tenemos el modelo ER debido a sus autores Paul Erdős y Alfréd Rényi. Estos fueron dos matemáticos húngaros del siglo XX.

Para finalizar, vamos a dar a conocer a los autores del modelo Barabási-Albert. Los autores de este modelo son Albert-László Barabási y Réka Albert, quienes dieron a conocer este modelo en 1999.

Para introducir y entender el primer modelo, es necesario introducir la noción de grafo circular.

Definición 3.21 (Grafo circular) *Un grafo circular es un grafo que consiste en un camino simple cerrado, es decir, en el que no se repite ningún vértice, salvo el primero con el último.*

Pasamos ahora a describir los modelos de creación de redes.

Definición 3.22 (Modelo WS (Watts-Strogatz)) [22] *Empieza con un grafo circular $G_1 = (V, A)$. $G_2 = (V, A, p)$ grafo WS, se construye considerando cada una de las conexiones del grafo circular G_1 y recableando de forma independiente cada una de ellas con una probabilidad $p(0 \leq p \leq 1)$ de la siguiente forma:*

Vamos reemplazando o recableando dichas conexiones del grafo circular inicial por otras conexiones entre nodos no vecinos, es decir, cambiamos los enlaces de corto alcance —los enlaces con los vecinos— por vínculos de largo alcance —enlaces con nodos situados más allá del vecindario—, todo esto siguiendo una probabilidad p . Esta probabilidad toma valores entre 0 y 1, significando que ninguna conexión se reemplaza para $p = 0$ y que todas las conexiones son reemplazadas cuando $p = 1$. Dos vértices no pueden tener más de una arista entre ellos y no puede haber lazos.

Un ejemplo de este modelo se puede observar en la figura 3.7.

Ahora vamos a describir dos modelos desarrollados por Paul Erdős y Alfréd Rényi. Estos modelos se emplean como una base teórica en la generación de otras redes, y aunque no tienen muchas aplicaciones debido a que pocas redes reales se comportan como las generadas por este modelo, son utilizados en el mundo de las redes sociales en algunos casos [10],

Definición 3.23 (Modelo ER (Erdős-Rényi)) [10] Sea $0 \leq K \leq M$, con $M = N(N-1)/2$. El modelo $G_{V,K}^{ER}$ consiste en un conjunto de grafos con V nodos generados conectando K pares de nodos seleccionados de forma aleatoria entre las M posibles parejas. Cada grafo $G = (V, A)$ con $|V| = N$ y $K = |A|$ tiene asignada la misma probabilidad.

Un ejemplo de este modelo se puede observar en la figura 3.8.

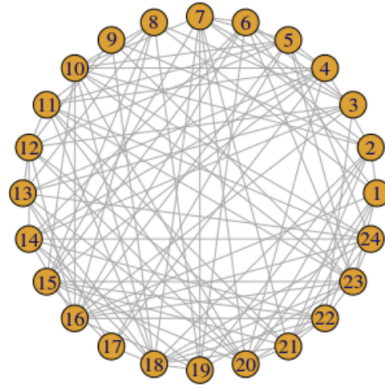


Figura 3.8: Grafo aleatorio con modelo ER con 23 vértices y 110 aristas [10].

Pasemos ahora a definir otro modelo similar al anterior pero para redes aleatorias binomiales.

Definición 3.24 (Modelo ER B (redes aleatorias binomiales)) [10] Sea $0 \leq p \leq 1$, el modelo $G_{V,p}^{ER}$ consiste en un conjunto de grafos con N nodos obtenidos conectando cada par de nodos con una probabilidad p . La probabilidad asociada con un grafo $G = (V, A)$, con $|V| = N$ y $K = |A|$ es

$$P_G = p \cdot K \cdot (1 - p)^{M - K}, \quad (3.10)$$

donde $M = N(N-1)/2$.

Un ejemplo de este modelo se puede observar en la figura 3.9.

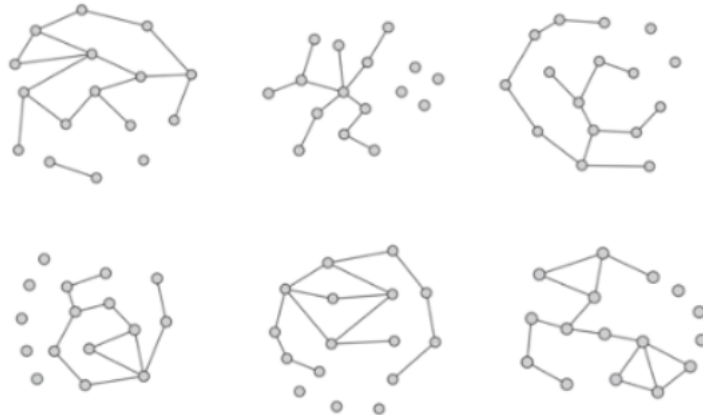


Figura 3.9: Seis grafos diferentes formados con el modelo ERB con 16 vértices. Todos ellos están formados generando las aristas de forma aleatoria siguiendo una probabilidad $p = 0,125$. Para cada grafo tenemos un número distinto de aristas, siendo $K_1 = 16$, $K_2 = 11$, $K_3 = 13$, $K_4 = 12$, $K_5 = 14$, $K_6 = 15$ [12].

Pasamos a definir el último modelo de creación de redes que vamos a explicar. Este modelo es conocido como el modelo de Barabási-Albert debido a sus autores.

Definición 3.25 (Modelo Barabási-Albert) [2] *El modelo de Barabási-Albert es un modelo de creación de redes aleatorias libres de escala. El algoritmo que sigue este modelo es el siguiente: Comenzamos a partir de una red con N_0 nodos y $N_0 \geq 2$. Cada nodo de la red inicial debe tener al menos grado 1. Ahora, se van añadiendo nodos de uno en uno y cada nodo es conectado a m nodos de la red con una probabilidad p_i que pondremos a continuación:*

$$p_i = \frac{k_i}{\sum_j k_j}$$

Con k_i y k_j los grados de los nodos i y j . Esta probabilidad hace que los nuevos nodos se conecten más con los nodos con mayor número de conexiones.

Un ejemplo de este modelo se puede observar en la figura 3.10.

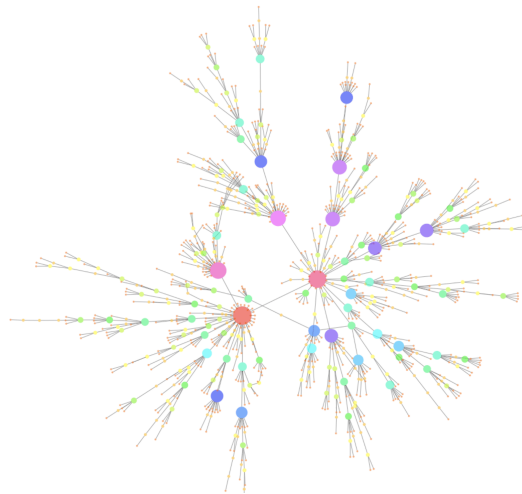


Figura 3.10: Red creada con el modelo Barabási-Albert [2].

3.3 El sistema nervioso visto como una gran red compleja

En años recientes se ha considerado al cerebro como un sistema complejo, lo que ha llevado a aplicar diversas teorías matemáticas y físicas existentes para ayudar a entenderlo. Como ya todos sabemos, el sistema nervioso consiste en una gran cantidad de células nerviosas o neuronas y una infinidad de conexiones entre ellas. De esta forma, el sistema nervioso se podría comparar con una gran red compleja, siendo las neuronas los nodos de la red y las aristas las conexiones entre las neuronas. De hecho, al aplicar estudios de la teoría de grafos a la red neuronal, observamos propiedades comunes a las definidas anteriormente, y por tanto podemos concluir que se comporta como una gran red compleja. Es por esto, que la mayoría de enfermedades y problemas relacionados con nuestro sistema nervioso, se estudian con la ayuda de la teoría de grafos, siendo ésta de gran ayuda para la prevención y el diagnóstico de enfermedades como el Alzheimer, la epilepsia, la esquizofrenia u otras demencias. Para poder entender mejor el cerebro como una gran red compleja, vamos a proceder a explicar el funcionamiento de éste.

Se trata de una red formada por un gran número de regiones cerebrales, cada una de las cuales

tiene su propia tarea y función, pero que comparten continuamente información entre ellas [19]. Debido a esto, todas forman una gran red compleja e integrada, en la que la información es procesada y transportada de forma continua entre regiones cerebrales relacionadas estructural y funcionalmente. Esto nos permite hacer comparaciones entre sujetos distintos e incluso entre especies diferentes [19].

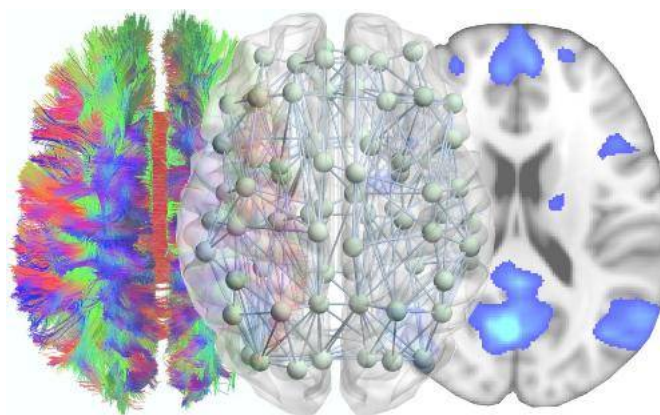


Figura 3.11: Cerebro visto como una red compleja.

Las redes cerebrales pueden describirse a distintas escalas o niveles: micro, meso y macroescala [19]. En el nivel micro se habla de neuronas individuales y las conexiones existentes entre ellas, mientras que en la mesoescala se caracterizan los patrones de conexión entre unidades de procesamiento elementales, que se corresponden con poblaciones locales de neuronas formando columnas verticales a través de las capas corticales del cerebro. Por último, en la macroescala, se habla de regiones cerebrales.

Finalmente, cabe destacar que en el caso de la conectividad efectiva, una arista entre dos nodos existe si hay una interacción de causa – efecto.

Capítulo 4

Nociones de estadística

En este capítulo vamos a introducir algunos conceptos importantes del área de la estadística que son utilizados a la hora de realizar los estudios.

En todo tipo de estudios matemáticos en los que vamos a analizar resultados, de forma paralela a dicho análisis, se realiza siempre un estudio estadístico para valorar como de buenos son dichos resultados.

A la hora de analizar los resultados de un estudio desde un punto de vista estadístico, para poder hablar de resultados estadísticamente significativos debemos observar el p-valor. Este p-valor nos ayuda a confirmar o rechazar nuestras hipótesis iniciales y/o alternativas.

Pasemos ahora a dar una definición más formal del p-valor.

Definición 4.1 (p-valor) *El p-valor se define como la probabilidad de que un valor estadístico calculado sea posible dada una hipótesis nula cierta.*

Si nuestro p-valor obtenido es menor que el que se impone al principio (el utilizado de forma estándar sería 0.05) [4], entonces diremos que rechazamos nuestra hipótesis nula o inicial, en caso contrario diremos que aceptamos dicha hipótesis.

A la hora de estudiar y comparar las medias de dos o más grupos sobre una variable continua, se utiliza el test estadístico conocido como técnica de análisis de varianza (ANOVA) [4].

Estos test ANOVA parten de una hipótesis nula que siempre es que la media de la variable que estamos estudiando siempre es la misma en todos los grupos comparados. Estos test también tienen lo que se conoce como hipótesis alternativa, la cuál no es más que la contraposición de la nula y sería el caso de que dos o más medias difieren.

Estas comparativas de las medias de los grupos se realizan estudiando la varianza, es decir, una vez se han calculado las medias de los grupos a comparar, se calculan sus varianzas para así poder comparar estas con las varianzas promedio dentro de los grupos.

En los ANOVA se estudia un estadístico conocido como F_{ratio} el cual se define de la forma siguiente:

Definición 4.2 (F_{ratio}) *El F_{ratio} es el ratio entre la varianza de las medias de los grupos y el promedio de la varianza dentro de los grupos.*

En el caso de que las medias de los grupos difieran mucho, mayor serán las varianzas calculadas a partir de estas medias comparadas con las varianzas promedio que obtendremos dentro de los grupos, obteniendo así valor para F_{ratio} mayores que 1 y por tanto menor p-valor [4].

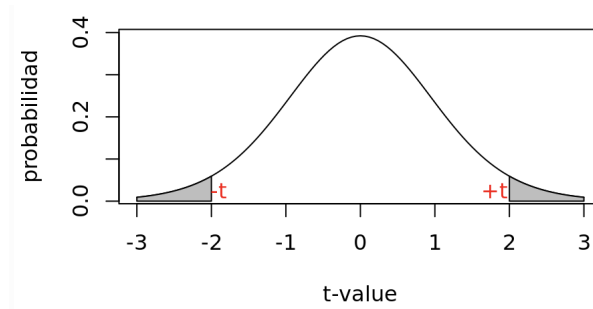


Figura 4.1: ejemplo de intervalo de confianza de colas T-student [5].

Otra opción cuando estamos realizando un estudio y una comparativa sobre una variable en dos o más grupos es el t-test. Esta técnica consiste en comparar los valores promedio de dicha variable obtenidos en cada grupo.

Si dos o más valores promedio de los grupos son diferentes no podemos sacar como conclusión una diferencia significativa, ya que las medias muestrales no tienen por qué ser exactas.

Para poder sacar una diferencia significativa debemos recurrir a métodos paramétricos, los dos más utilizados son el basado en Z-scores o en la distribución T-student [5].

Ambos métodos se basan en la construcción de intervalos de confianza, a partir de los cuales se pueden sacar conclusiones sobre si las diferencias entre las medias muestrales de los grupos son o no significativas. Aunque ambos métodos son importantes, el más utilizado es el basado en la distribución T-student, el cuál tiene como parámetros la media y la varianza [5]. Hasta ahora hemos estado hablando de métodos para comparar una misma variable entre dos o más grupos, pero también existen métodos que comparan dos variables continuas distintas.

Un ejemplo muy conocido para comparar dos variables es mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Definición 4.3 (Coeficiente de correlación de Pearson) *El coeficiente de correlación de Pearson (ρ) es una medida de dependencia lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas.*

El coeficiente de correlación de Pearson siempre toma valores entre -1 y 1 y dependiendo del valor se sacarán unas conclusiones u otras.

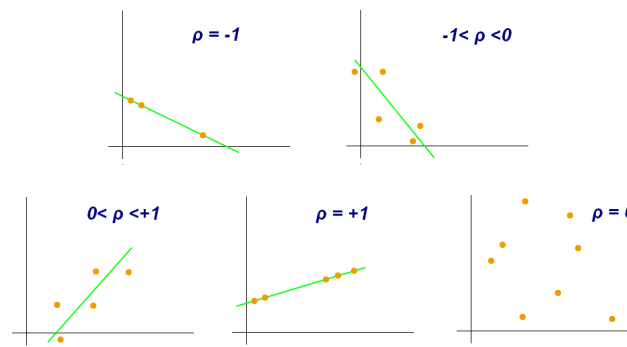


Figura 4.2: coeficiente de correlación de Pearson para diferentes valores .

Si el coeficiente toma valores menores que 0, significa que las dos variables a estudiar están asociadas en sentido inverso, cuando toma valores mayores que 0 diremos que las variables están

asociadas en sentido directo y cuando el coeficiente tome el valor 0, esto indicará que no hay relación lineal entre las dos variables.
Todo esto lo podemos observar en la figura 4.2

Capítulo 5

Técnicas de EEG y la enfermedad de Alzheimer

Durante los últimos años se ha estudiado y diagnosticado la enfermedad de Alzheimer con la realización de las pruebas de electroencefalografía (EEG) y analizando sus resultados [1]. En nuestro trabajo vamos a estudiar la enfermedad del Alzheimer a partir de unos grafos que vamos a crear tras la realización de prueba de EEG. Este proceso se explicará más adelante en el trabajo basándose en dos estudios distintos [16, 20].

5.1 Electroencefalografía

La EEG es una exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral en condiciones basales de reposo, en vigilia o sueño, y durante diversas activaciones mediante un equipo de electroencefalografía [1].

Esta técnica se usa desde el descubrimiento del electroencefalograma, que fue desarrollado por el psiquiatra alemán Hans Berger en 1920.



Figura 5.1: Foto de Hans Berger.

La actividad bioeléctrica del cerebro se capta usando electrodos colocados en el cuero cabelludo. La corriente iónica entre las neuronas del cerebro en un periodo de tiempo, producen fluctuaciones del voltaje; estas fluctuaciones son medidas con el EEG.

Las aplicaciones de diagnóstico se basan en la información que se obtiene en el contenido espectral del EEG, es decir, en las oscilaciones neuronales las cuales se denominan ondas cerebrales

[1].

A partir de las señales provenientes de la actividad cerebral, se obtiene la relación que existe entre los potenciales y las fuentes de esta actividad bioeléctrica, los cuales dependen del tiempo t y de la posición de los pares de electrodos [1].

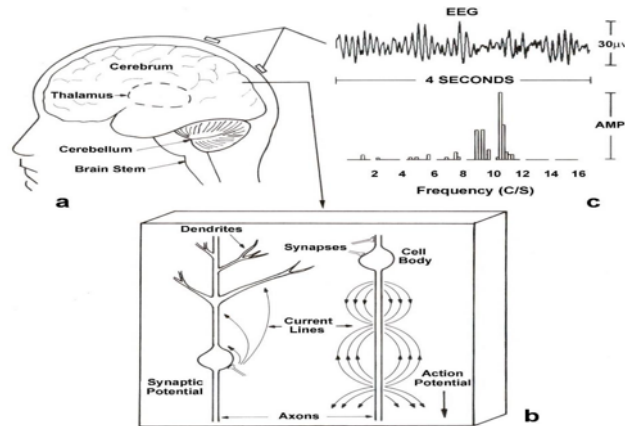


Figura 5.2: Electroencefalografía [17]

Las señales del EEG se pueden clasificar en grupos basados en su contenido frecuencial. Un ejemplo de este modelo se puede observar en la figura 5.2, por lo que dichas frecuencias se pueden dividir en bandas. A partir de estudios de fenómenos psicológicos y fisiológicos asociados a la actividad cerebral se han definido estas bandas, las más significativas se presentan a continuación:

- Ritmo Delta : 0.1 - 3.5 Hz
- Ritmo Theta: 4 - 7.5 Hz
- Ritmo Alpha: 8 - 13 Hz
- Ritmo Beta: 14 - 30 Hz
- Ritmo Gamma : ≥ 30 Hz

Aunque las señales EEG se vean afectadas por ruido, también se ven afectadas por señales fisiológicas que provienen del propio cuerpo del paciente. En el momento de la grabación es necesario que el sujeto permanezca inmóvil y lo más relajado posible, sin embargo existen cambios leves de posición, parpadeos, frecuencia cardíaca, movimientos de la cabeza... los cuales producen unas señales que inevitablemente se entremezclan con la señal registrada [17].

Existen diversas técnicas para corregir el ruido producido durante la realización del EEG. En la imagen siguiente podemos observar una técnica de corrección de ruido [17].

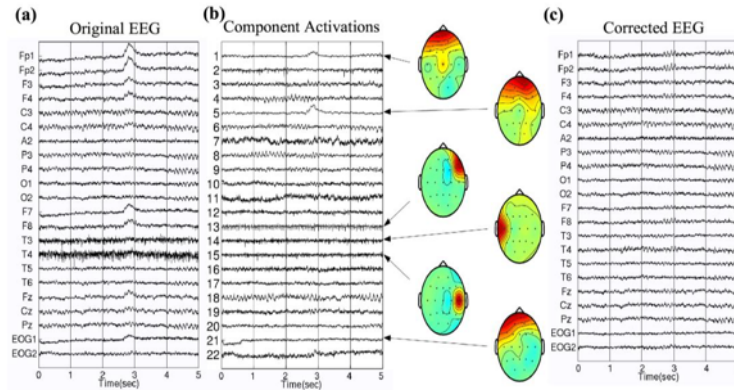


Figura 5.3: Eliminación de ruido tras la realización de la EEG. [17]

Los electrodos pueden estar fabricados de diferentes materiales, pero es importante no mezclar electrodos de distintos materiales.

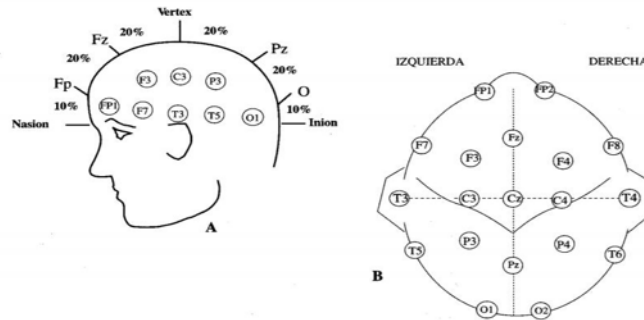


Figura 5.4: Imágen de los 19 electrodos situados en la cabeza [13].

En Electroencefalografía se usan electrodos superficiales, que son los que se aplican en la base del cráneo sin realizar ninguna operación sobre el paciente [13]. Nosotros vamos a hacer nuestro estudio utilizando 19 electrodos que son los siguientes:

- C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P3, P4, Pz, T3, T4, T5 y T6.



Figura 5.5: Electroencefalógrafo utilizado pra llevar a cabo las técnicas EEG.

Todos estos procesos se realizarán con la ayuda de un electroencefalógrafo como el que podemos observar en la figura 5.5. En dicho electroencefalógrafo podemos observar los 19 huecos a los que van a ir conectados nuestros 19 electrodos.

Para nuestro estudio, se realizará un test conocido como Mini-Mental State Examination (MMSE).

Este test es la prueba de cribado o despistaje cognitivo más utilizada para evaluar la sospecha de síntomas compatibles con deterioro cognitivo o demencia.

El test Mini-Mental comprende una serie de preguntas y la realización de algunas acciones por parte de la persona evaluada. Sus resultados permiten tener una valoración de los siguientes sistemas cognitivos: Orientación temporal y espacial, memoria inmediata y retención, concentración y memoria de trabajo, lenguaje y praxis constructiva gráfica.

El MMSE original cuenta con un rango de puntuación de 0 a 30 [9].

Este test no se debe utilizar por sí solo para confirmar o excluir la enfermedad, aunque es capaz de hacer un diagnóstico de la enfermedad en cierta medida [9].

También vamos a definir lo que es la densidad espectral de potencia (DEP):

Definición 5.1 (Densidad espectral de potencia) *La densidad espectral de potencia es la variación de energía que hay dentro de una señal vibratoria, en función de la frecuencia por unidad de masa. En otras palabras, la función de densidad espectral muestra para cada frecuencia si la energía presente es mayor o menor.*

Gracias a la densidad espectral de potencia es posible observar la evolución de la distribución de potencia en el dominio de la frecuencia de los registros EEG.

Para calcular la DEP se ha considerado que la señal original es de potencia, por lo que su DEP es la transformada de Fourier de la autocorrelación, $R_{xx}(k)$ [14].

$$S^{(STFT)}[i, j] = \frac{1}{L} \sum_{k=0}^{2L-1} R_{xx}(k) \cdot \epsilon^{-i \frac{2\pi \cdot j}{2L-1} k}, j = 0, \dots, 2L-1, i = 1, \dots, N_t \quad (5.1)$$

A continuación, vamos a introducir un término que necesitaremos para entender nuestro segundo estudio en la siguiente sección. Como ya sabemos, la pérdida de neuronas en el sistema nervioso puede conllevar una disminución de la conectividad cerebral y de las funciones cognitivas.

Las correlaciones entre series temporales de actividad en diferentes zonas del cerebro, reflejan en parte las interacciones funcionales entre estas [15].

Debido a esto, las diferentes correlaciones entre las señales registradas por las electroencefalografías procedentes de diferentes partes del cerebro, son consideradas medidas de “conectividad funcional” [15].

Una medida utilizada para estudiar conectividad funcional es la conocida probabilidad de sincronización (synchronization likelihood). Este es la probabilidad de sincronización:

Definición 5.2 (Probabilidad de Sincronización(SL)) *La Probabilidad de Sincronización es una medida de sincronización generalizada. Ésta mide la correlación entre dos series temporales.* [20]

Obtener una “synchronization likelihood” pequeña es indicativo de enfermedades degenerativas [15]. Por esto, esta medida nos permite diferenciar en gran medida pacientes enfermos de Alzheimer y pacientes sanos.

Cuando realizamos las EEG, las series temporales sobre las que se mide la correlación son obviamente los diferentes canales o electrodos.

La SL toma valores entre un valor próximo a 0 llamado P_{ref} en caso de series temporales independientes, y 1 en caso de series completamente sincronizadas [15].

A partir de dos series temporales x_i e y_i , en las que $i = 1, \dots, N$ representa los instantes de tiempo, se construyen m vectores X_i e Y_i de la forma :

$$X_i = (X_i, X_{i+1 \times L}, X_{i+2 \times L}, \dots, X_{i+(m-1) \times L}),$$

donde L es el retraso del tiempo y $m \ll N$. [15]

Estos vectores representan los atractores del sistema, para entender bien esto vamos a proceder a definir lo que es un atractor:

Definición 5.3 (atractor) *Un atractor es un objeto geométrico en el espacio del estado de un sistema dinámico que puede representar propiedades tales como el grado de libertad del sistema.*

La SL entre X e Y , siendo X e Y el conjunto de vectores x_i e y_i , para cada tiempo i se calcula considerando todos los vectores en X más cercanos a X_i que una distancia r_x , y todos los vectores en Y más cercanos a Y_i que una distancia r_y [15].

Una idea intuitiva de la SL se puede ver reflejada en la figura 5.2.

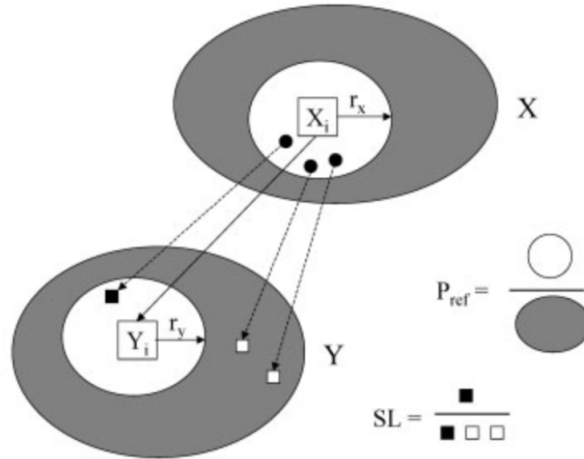


Figura 5.6: representación de la SL, las zonas grises de X e Y representan los atractores del sistema. Estos atractores consisten en vectores X_i e Y_i que representan todos los posibles estados de los sistemas X e Y [15].

La fórmula matemática para calcular la SL es

$$SL = \frac{2}{N(N-w)P_{ref}} \sum_{i=1}^m \sum_{j=i+w}^{N-w} \theta(r_x - |X_i - X_j|) \theta(r_y - |Y_i - Y_j|), \quad (5.2)$$

donde $\theta(x)$ es la función escalón de Heaviside tal que $\theta(x) = 0$ si $x \geq 0$ y $\theta(x) = 1$ si $x < 0$ y w es la corrección de Heiler para autocorrelación [15].

En algunos estudios se ha demostrado la dependencia genética y hereditable de la medida estadística SL [15].

Cabe destacar que cuando se mide la probabilidad de sincronización y los resultados de conexión de las electroencefalografías, los resultados se recogen en lo que se conoce como matrices de sincronización.

5.2 Enfermedad de Alzheimer

Como ya hemos mencionado anteriormente, en este trabajo vamos a aplicar teoría de grafos para el estudio de la enfermedad del Alzheimer. Para poder entender bien el estudio, debemos introducir una breve explicación de la enfermedad y de sus consecuencias.

Los primeros estudios que se realizaron sobre esta enfermedad datan de 1907, donde Alois Alzheimer durante una necropsia cerebral observó cambios que consistían en pérdida neuronal y en la presencia de degeneración neurofibrilar, en forma de ovillos [11].

El Alzheimer es una enfermedad degenerativa, producto de un proceso de neurodegeneración, y que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos de conducta [11]. Se caracteriza en su forma típica por una pérdida de la memoria inmediata y de otras capacidades mentales, a medida que determinadas zonas del cerebro van atrofiándose y una gran cantidad de neuronas se mueren [11].

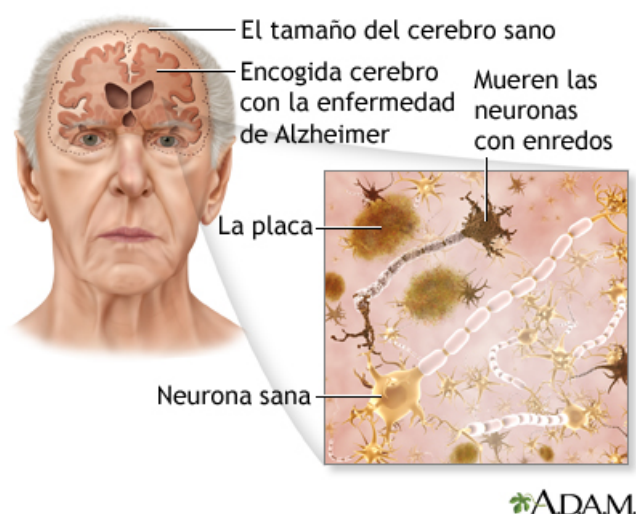


Figura 5.7: Imagen que muestra una idea intuitiva de lo que sucede en el cerebro a los pacientes enfermos de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es ahora mismo la demencia mas frecuente a nivel mundial, y ésta va en aumento debido a el crecimiento de la población anciana y por otro lado debido a que no hay un tratamiento que prevenga esta enfermedad ni en los estadíos iniciales ni cuando ya está manifestándose.

No existen ideas claras sobre cuándo se desarrolla esta enfermedad debido a la disparidad de resultados de diversos estudios, pero se puede afirmar que la prevalencia del síndrome de demencia se incrementa con la edad [11]. A pesar de los avances científico-técnicos aún se desconoce su génesis, se han planteado diferentes factores, unos que pudieran estar más relacionados con la causa y otros menos. Algunas de estas causas podrían ser el aumento en la producción y acumulación de amiloide, la hiperfosforilación de microtúbulos de la proteína tau, fenómenos de apoptosis, de estrés oxidativo, mecanismos inflamatorios, alteraciones en la homeostasis del calcio, etc [11].

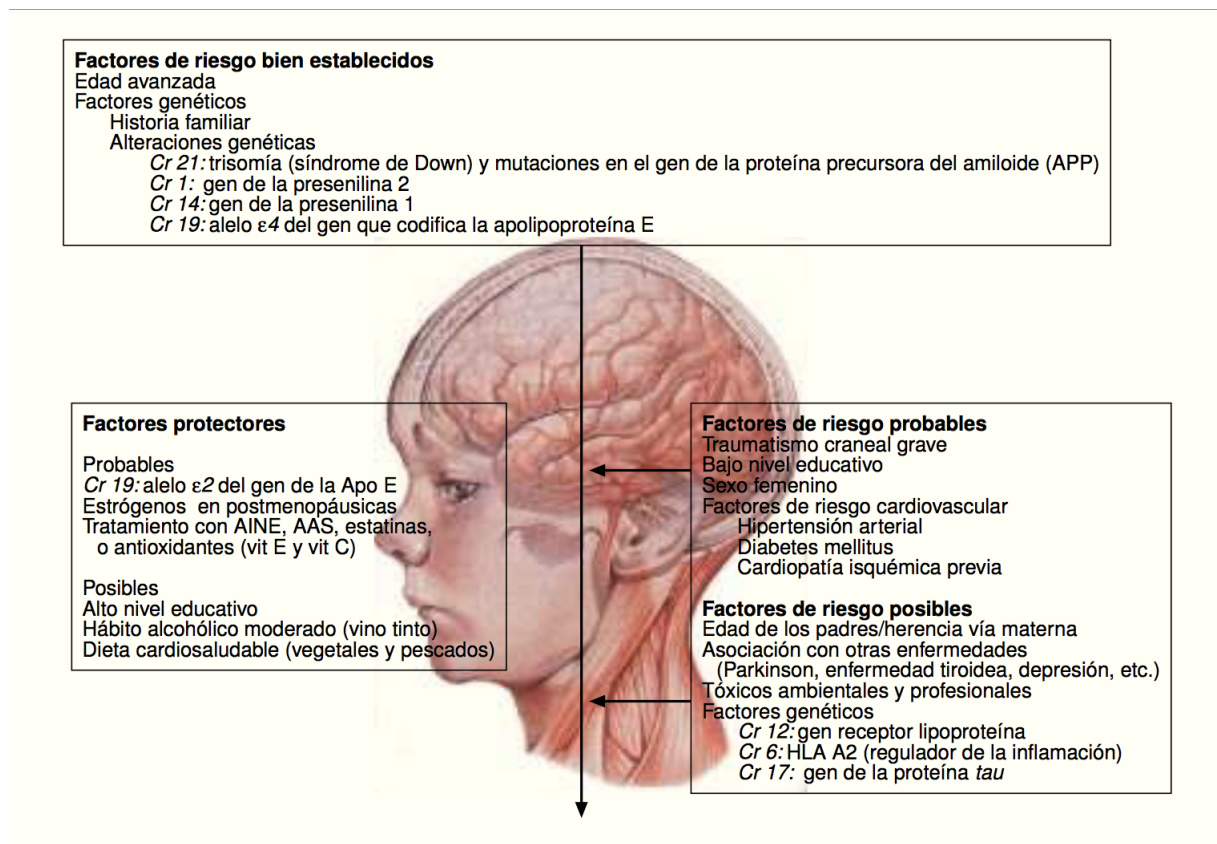


Figura 5.8: Factores de riesgo, protectores y clínica de la enfermedad de Alzheimer. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico. Cr: cromosoma [11].

También tenemos como factores de riesgo la genética familiar, siendo estos factores especialmente importantes para las formas de debut muy precoz, en las que suele existir alguna mutación genética hereditaria [11].

Algunos de estos factores se pueden observar bien explicados en la figura 5.8.

El Alzheimer es una enfermedad con un deterioro gradual y empieza a desarrollarse y manifestarse meses antes de ser diagnosticada. Esta enfermedad pasa por varias fases o estadios en los que van apareciendo diferentes síntomas. Estos estadios se clasifican como: estadio inicial o fase leve, estadio intermedio o fase moderada y estadio terminal o fase grave [11].

Pasemos a explicar un poco más a fondo estas tres fases:

1. Estadio inicial: caracterizado por las alteraciones en la memoria mediata, la orientación en tiempo y espacio. Se comienza a perder habilidades adquiridas, al final de la etapa se observa apraxia constructiva (dificultad o pérdida de los movimientos secuenciales necesarios para armar un objeto o dibujar).
2. Estadio intermedio o de estado: se incrementan las manifestaciones mencionadas, y se pone de manifiesto el síndrome afaso-agnosico-aprático, el paciente no puede valerse por sí mismo.
3. Estadio terminal: los trastornos de la actividad motora, caracterizados por la inmovilidad, la pasividad, son la expresión más relevante y con ello la aparición de las enfermedades asociadas.



Figura 5.9: Imágen que recoge las distintas fases de la enfermedad del Alzheimer

Para poder hacernos una idea de las distintas fases de la enfermedad, es recomendable fijarse en la figura 5.9, que muestra las fases y los síntomas que van apareciendo a lo largo de la enfermedad.

El diagnóstico de Alzheimer es fundamentalmente de tipo clínico [11]. Este diagnóstico es de tipo múltiple, ya que no solo se trata de detectar una demencia y el tipo sino que también trata de diagnosticar e identificar el estadio evolutivo en el que está el enfermo.

Un diagnóstico temprano de la enfermedad permitirá un tratamiento y un seguimiento más eficaces, pudiendo así alargar la esperanza de vida del enfermo y sus capacidades cognitivas.

En la actualidad el Alzheimer no tiene cura ni tratamiento, esto es debido a que se desconoce la causa de la enfermedad. Los únicos tratamientos que existen son de tipo paliativo o sintomático. Es muy importante realizar un tratamiento de las alteraciones psicológicas y de conducta, ya que esto ayudará a mejorar la calidad de vida del enfermo.

La enfermedad del Alzheimer causa variaciones relevantes en los resultados de los electroencefalogramas. Esto es debido al deterioro del funcionamiento y de la capacidad de reacción de las células nerviosas o neuronas.

Por esto, en este estudio vamos a poder sacar conclusiones y puntos en común de los pacientes enfermos y de los pacientes sanos en los resultados de sus electroencefalogramas.

Estos cambios se ven reflejados en el EEG y se caracterizan por variaciones en la frecuencia media, en la coherencia entre las regiones corticales y cambios en la amplitud.

Capítulo 6

Estudio experimental

En este capítulo, vamos a proceder a describir dos estudios experimentales realizados previamente por dos equipos de investigación. Dichos estudios siguen dos procedimientos diferentes pero ambos se aplican a pacientes con y sin la enfermedad de Alzheimer (EA). A continuación comentaremos los resultados obtenidos y sacaremos una serie de conclusiones.

Uno de los estudios lo llevaremos a cabo utilizando grafos pesados y técnicas estadísticas. El otro, será convertir directamente los resultados de las EEG a grafos y sacar conclusiones dependiendo de su coeficiente de agrupamiento y su longitud de camino.

6.1 Estudio 1

Este estudio va a realizarse con datos cogidos de otro estudio ya realizado. Contaremos con los datos de 57 pacientes, de los cuales 32 padecen EA y 25 son pacientes sanos. De los pacientes con EA, 22 son mujeres y 10 son hombres, mientras que los pacientes sanos son 16 mujeres y 9 hombres. Las pruebas se les realizaron con el test Mini-Mental State Examination (MMSE). Los enfermos con EA alcanzaron una puntuación media de $18,2 \pm 6,7$ y los sanos $28,8 \pm 1,5$. [16]

Se registraron 5 minutos de actividad EEG espontánea de los 57 sujetos, con un electroencefalógrafo digital XLTEK similar al de la figura 5.5, adquiriéndose los resultados de los 19 electrodos que ya mencionamos anteriormente (C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P3, P4, Pz, T3, T4, T5 y T6), con una frecuencia de muestreo de 200Hz [16].

Para poder apreciar las diferencias en los resultados de los diferentes pacientes, se utilizó la distancia euclídea (ED, del inglés Euclidean distance), la cuál es útil para cuantificar los cambios que se producen en el contenido espectral. Para ello, se calculó la densidad espectral de potencia normalizada (PSDn, Normalized Power Spectral Density) de cada señal EEG de 5 s (1000 muestras) [16]. A partir de la misma se define la ED entre los sensores i y j como

$$ED_{ij} = \sqrt{\sum_{f=f_1}^{f_2} (PSD_i(f) - PSD_j(f))^2}, \quad (6.1)$$

dónde $PSD_i(f)$ y $PSD_j(f)$ son las densidades espectrales de potencia para los sensores i y j , respectivamente; mientras que f_1 y f_2 son las frecuencias de corte del filtro, 1 y 40 Hz.

Como ya sabemos que vamos a utilizar teoría de grafos, a la hora de pasar estos resultados a grafos utilizaremos grafos pesados, siendo el peso de cada arista uno menos la distancia euclídea

definida anteriormente entre los nodos i y j . Dicha ecuación para los pesos es:

$$W_{ij} = 1 - ED_{ij}. \quad (6.2)$$

De esta manera, se puede definir una red de $N = 19$ nodos (que representan los 19 canales EEG) y con pesos entre nodos fijados por los coeficientes W_{ij} . Una vez tenemos nuestros grafos obtenidos tras las pruebas de EEG, pasamos a calcular los coeficientes de agrupamiento y longitud de camino. En este estudio en concreto, estos valores van a depender de los pesos como ya hemos explicado anteriormente. A continuación, pasamos a calcular los valores medios ya que los anteriores dependen del tamaño de la red y nosotros estamos buscando que no dependan del tamaño. Los valores del coeficiente de agrupamiento y longitud de camino medios dependen de los valores característicos de la red y de unos valores subrogados.

Los valores subrogados los denotaremos de la siguiente forma: C_{w_s} y L_{w_s} [16].

Estos valores corresponden con el coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino promediados para un conjunto de 50 redes aleatorias subrogadas, que fueron derivadas de las redes originales reordenando de manera aleatoria las conexiones entre los nodos. Finalmente, los valores medios de C_w y L_w serán:

$$C_w^* = \frac{C_w}{C_{w_s}}$$

$$L_w^* = \frac{L_w}{L_{w_s}}$$

Cabe destacar que se ha estudiado previamente la distribución de los datos, y para comprobar la significación estadística, se utilizó un análisis ANOVA univariante ($\alpha = 0,05$).

Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 6.1.

Parámetro	Sanos	EA	p-valor
C_w	$0.9045 \pm 0,0098$	$0.8953 \pm 0,0132$	0.0188
C_w^*	$0.9952 \pm 0,0006$	$0.9946 \pm 0,0009$	0.0011
L_w	$1.1063 \pm 0,0124$	$1.1176 \pm 0,0165$	0.0225
L_w^*	$1.0055 \pm 0,0007$	$1.0061 \pm 0,0009$	0.0113

Cuadro 6.1: Valores promedio del coeficiente de agrupamiento y de la longitud de camino, junto con los resultados del análisis estadístico, para los enfermos de Alzheimer y los sujetos de control [16]. Estos valores vienen dados por el valor \pm la desviación típica.

Los datos en la tabla 6.1 vienen acompañados de los resultados estadísticos mostrando en cada caso los p-valores obtenidos. Como podemos observar, estos p-valores obtenido en el resultado estadístico son menores que 0.05, por lo que nos indican que los resultados obtenidos son significativos.

También podemos observar en la figura 6.1 los grafos promedio tanto de los pacientes que padecen Alzheimer como de los pacientes sanos, donde los pesos de las aristas se indican mediante una graduación de colores.

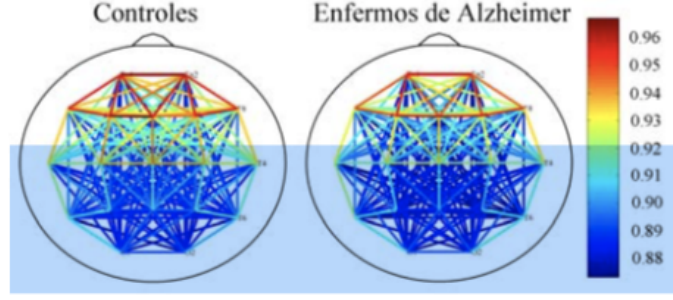


Figura 6.1: Grafos promedio de los pacientes enfermos y de control [16].

En los resultados de los pacientes sanos, la ED promedio obtenida es significativamente menor que en la de los pacientes enfermos, siendo la de los sanos $0,095 \pm 0,010$ y la de los enfermos $0,103 \pm 0,013$ [16]. Estos resultados sugieren una mayor conectividad cerebral en los pacientes sanos. En la tabla anterior se puede observar también que los enfermos obtuvieron valores mayores de L_w mientras que los pacientes sanos obtuvieron valores mayores de C_w . Esto ocurre debido a que un valor elevado de la ED hará que disminuya C_w y que aumente L_w , independientemente de los cambios en la estructura de la red.

Podemos por tanto concluir que la enfermedad del Alzheimer produce una pérdida de la conectividad de la red compleja, disminuyendo el comportamiento de red de mundo pequeño y produciendo pérdidas de las capacidades cognitivas del individuo [16].

6.2 Estudio 2

En este estudio vamos a utilizar otras técnicas para ver la importancia de las conexiones del cerebro en relación con el Alzheimer. El estudio se apoyará en la probabilidad de sincronización (SL) mencionada anteriormente, utilizando esta para medir las correlaciones de las señales obtenidas en las distintas áreas del cerebro, ya que estas correlaciones reflejan en parte las interacciones entre las diferentes áreas.

Para la realización del estudio se vuelve a utilizar el test MMSE pero esta vez a 28 pacientes, 15 enfermos de Alzheimer y 13 sanos. De los enfermos 4 son hombres y el resto mujeres, mientras que de los sanos 6 son hombres y 7 mujeres. EL resultado del test MMSE de los pacientes enfermos ha sido de 21.4 mientras que el de los pacientes sanos de 28.4 [20]. Las EEG se han realizado adquiriéndose de nuevo los resultados de los electrodos que ya conocemos más dos nuevos electrodos que han aparecido, estos electrodos son los siguientes:

Fp2, Fp1, F8, F7, F4, F3, A2, A1, T4, T3, C4, C3, T6, T5, P4, P3, O2, O1, Fz, Cz, y Pz. ECG. Todo esto se realizó con una frecuencia de muestreo de 500Hz.

Paralelamente, se ha llevado a cabo un estudio estadístico de los datos, utilizando T-test de muestras independientes y regresión lineal de las gráficas de C (coeficiente de agrupamiento) y L (longitud de camino) en función de T , siendo T un valor umbral que definiremos a continuación en el estudio.

Para comparar la correlación de distintas variables se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson. En nuestro caso se ha utilizado para comparar los resultados del test MMSE y el coeficiente de agrupamiento y la longitud de camino obtenidos.

A continuación, vamos a explicar el proceso por el cuál pasamos nuestros resultados de la elec-

troencefalografía a uno o varios grafos, y así proceder a estudiarlos y sacar conclusiones sobre el Alzheimer.

El primer paso consiste en aplicar teoría de grafos a las matrices de sincronización obtenidas tras realizar la EEG, pasando éstas matrices cuadradas a grafos binarios. Este proceso se puede hacer considerando un valor para T .

Como no hay una única forma de elegir T , estudiamos una gran cantidad de valores de T con $0,01 \leq T \leq 0,05$, con incrementos de 0.001 y repitiendo el proceso entero para cada valor de T [20].

Si la probabilidad de sincronización entre dos canales i y j es mayor que T , se dice que hay una arista entre i y j , en caso contrario diremos que no existe ninguna arista.

Debido a que se espera que la probabilidad de sincronización sea bastante menor en pacientes enfermos, para un valor determinado de T , los grafos de los pacientes enfermos tendrán menos aristas que los de los pacientes de control, y esto también influirá en coeficiente de agrupamiento y su longitud de camino entre ambos grupos de pacientes.

Una vez que la matriz de sincronización ha sido convertida a un grafo, el siguiente paso es poner el grafo según su coeficiente de agrupamiento y su longitud de camino.

Ahora que ya hemos explicado el proceso, pasemos a observar las matrices de sincronización obtenidas en el estudio.

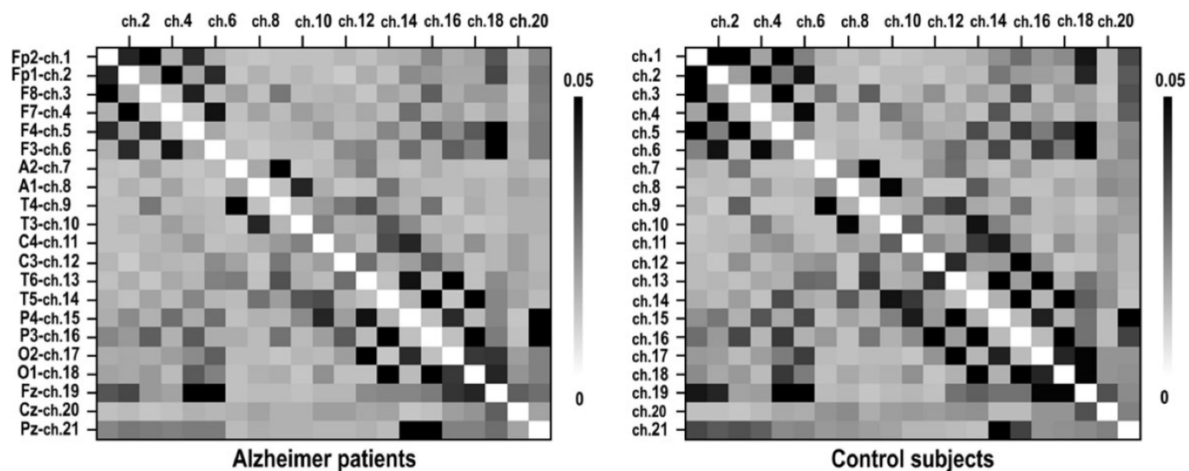


Figura 6.2: Matrices de sincronización de los pacientes enfermos a la izquierda y de los de control a la derecha [20].

Como se puede observar en estas matrices, tanto los pacientes sanos como los pacientes enfermos de Alzheimer han obtenido resultados con similitudes.

Las partes oscuras de las figuras representan zonas de alta conectividad, mientras que las partes más claras representan lo contrario.

Como ya se ha explicado detalladamente antes, pasamos estas matrices a sus grafos correspondientes con cada valor T [20].

Se han ido obteniendo distintos resultados a medida que ibamos variando el valor de nuestro T . Para valores pequeños de T , los grafos apreciaban prácticamente con todas las aristas y el coeficiente de agrupamiento era un valor próximo a 1, mientras que la longitud de camino era pequeña e iba aumentando linealmente con nuestros valores de T . En cambio, a medida que ibamos aumentando nuestro T , las aristas iban desapareciendo y por tanto provocando un decrecimiento de nuestro coeficiente de agrupamiento [20].

Para valores intermedios de T , la longitud de camino era significativamente mayor en los enfermos de AD que en los pacientes de control, mientras que para valores altos de T , la longitud de camino comenzaba a estabilizarse [20].

Se ha seleccionado el valor $T = 0,029$ para comparar los grafos obtenidos, ya que es un valor intermedio y se pueden encontrar diferencias significativas. Los grafos obtenidos para este valor de T se pueden observar en la figura 6.3.

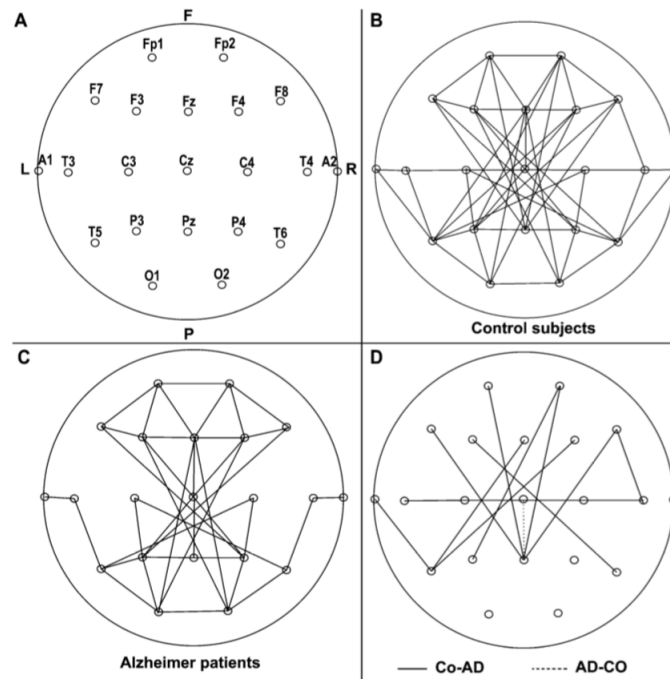


Figura 6.3: Imágenes que muestran los grafos obtenidos para los pacientes enfermos y de control obtenidos a partir de las matrices de sincronización para un valor $T = 0,029$. También podemos observar el cerebro visto desde arriba con los 21 electrodos colocados. Por último, en la otra imagen podemos observar con líneas continuas las aristas que solo están en los grafos de los controles, y con líneas de puntos las que solo están presente en los grafos de los enfermos AD [20].

Comparando ambos grafos podemos observar que los enfermos de Alzheimer han obtenido una gran cantidad menos de aristas que los pacientes sanos o de control. Este resultado era de esperar debido a la menor probabilidad de sincronización de los pacientes enfermos.

Tras realizar el estudio con un rango de valores de T entre 0.010 y 0.050, el coeficiente de agrupamiento obtenido para los pacientes sanos ha sido mayor que el de los pacientes enfermos de Alzheimer, aunque las diferencias han sido muy pequeñas. De hecho, para determinados valores de T hemos obtenido valores de C mayores en los enfermos que en los pacientes de control [20]. Lo contrario ha ocurrido con la longitud de camino medio, ya que ésta si ha mostrado claras diferencias entre ambos grupos. La longitud de camino iba incrementando a medida que se iba aumentando el valor de T , y los resultados obtenidos muestran una longitud de camino significativamente mayor en el grupo de pacientes enfermos en comparación con los pacientes sanos [20].

Como ya sabemos, esto supone una pérdida de las propiedades de mundo pequeño explicadas

con anterioridad en el trabajo, por lo tanto los resultados eran de esperar indicándonos una menor conectividad neuronal en los enfermos de Alzheimer.

Todo esto lo podemos observar en las gráficas de la figura 6.4, que nos muestran los distintos valores medios de los pacientes enfermos y de control en función de los distintos valores de T .

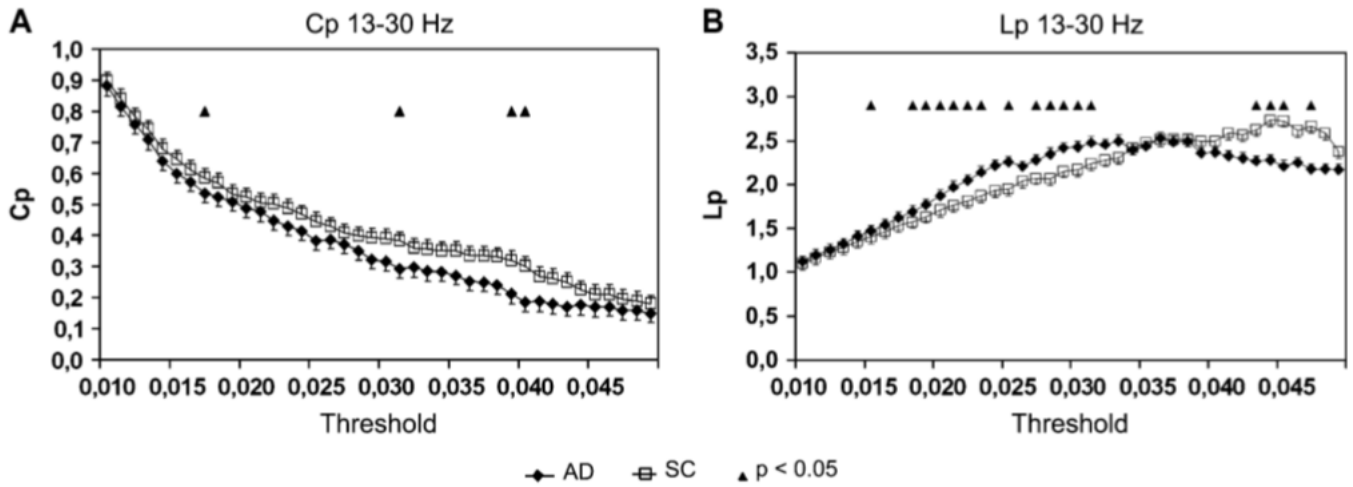


Figura 6.4: Gráficas que muestran los distintos valores de L y C en función de T . Las rectas con los puntos de diamante corresponden con los enfermos mientras que las otras son las de los pacientes sanos. Los triángulos de la parte de arriba indican los valores de T en los que las diferencias estudiadas son significativas [20].

Podemos concluir entonces que a medida que se aumenta el valor de T , los valores de C son significativamente mayores en los pacientes de control. Al contrario pasa con la longitud de camino, ya que esta es significativamente mayor para todos los valores de T , pero cuando cogemos valores muy altos de T , la longitud de camino empieza a ser más pequeña en los pacientes enfermos de AD, y esto es debido a la fragmentación de la red en subgrafos. Esta fragmentación ocurre antes en los pacientes enfermos de AD que en los pacientes sanos [20].

Por todos estos motivos, como a partir de valores de $T > 0,035$ los grafos empiezan a fragmentarse, y para $T = 0,029$ se encontraron las diferencias más significativas, se ha seleccionado anteriormente ese valor para comparar ambos grupos de pacientes y sus grafos [20].

Por último, vamos a explicar lo que se ha obtenido al hacer la comparativa de los resultados del MMSE con los valores de C y L obtenidos.

Los resultados de los test MMSE son indicativo de enfermedad de Alzheimer en el individuo, siendo los enfermos los que obtienen unos resultados inferiores [9].

Como ya hemos mencionado antes, esta comparativa se llevó a cabo con el coeficiente de correlación de Pearson. A la hora de comparar los resultados de MMSE y los valores de L de ambos grupos, se ha obtenido un coeficiente de correlación de Pearson significativo con un p -valor = 0,01, mientras que cuando se han comparado los resultados del MMSE con los valores de C para ambos grupos, el coeficiente de correlación de Pearson no ha sido significativo con un p -valor = 0,15 [20].

Esto nos indica que aunque no hay mucha correlación en ninguna de las dos comparativas [20] (como podemos observar en la gráfica), existe algo de correlación entre los resultados del test MMSE y la longitud de camino obtenida.

Todo esto lo podemos observar en las gráficas de la figura 6.5.

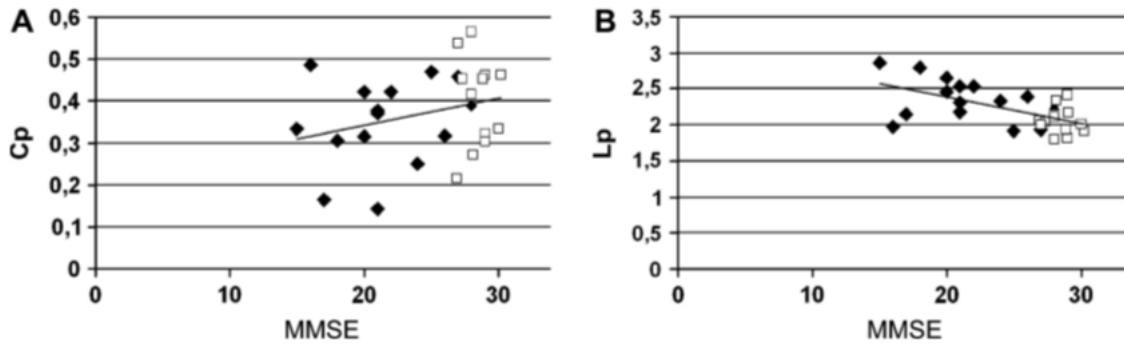


Figura 6.5: Gráficas que muestran los resultados obtenidos al comparar los test MMSE con los valores de C y L de ambos grupos. Los enfermos de AD se representan con diamantes, mientras que los pacientes de control se representan con cuadrados blancos [20].

6.3 Comparativa de resultados de ambos estudios

Tras la realización de ambos estudios, podemos sacar conclusiones similares en los resultados obtenidos. En el primer estudio, obtuvimos un coeficiente de agrupamiento medio significativamente mayor en los pacientes sanos, mientras que la longitud de camino media obtenida era significativamente mayor para los pacientes enfermos [16].

Algo similar ocurre en el estudio 2, con la diferencia de que el coeficiente de agrupamiento de los sanos es solo ligeramente mayor para determinados valores de T y no de forma significativa que el de los enfermos. No ocurría lo mismo con la longitud de camino, en este caso los resultados obtenidos para valores significativos de T volvían a ser significativamente mayores en los pacientes enfermos [20].

Los resultados en ambos estudios han resultado significativos desde el punto de vista estadístico, por tanto podemos estar contentos con los valores obtenidos [16, 20].

Los grafos de los pacientes de cada estudio se han obtenido de forma similar, difiriendo en el número de electrodos utilizados para realizar la EEG y la forma de elegir las aristas o conexiones entre nodos.

En el primer estudio se utilizaron 19 electrodos para realizar la electroencefalografía, mientras que en el segundo se colocaron 21 y por tanto los grafos obtenidos tenían dos nodos más.

Con respecto a las aristas en el primer estudio, todos los nodos estaban conectados entre sí y cada arista tenía un peso asignado [16].

Algo distinto ocurría en el segundo estudio, donde no todos los nodos estaban conectados entre sí y solo había aristas entre aquellos que se cumplía la condición de la probabilidad de sincronización [20].

Lo que está claro es que los pacientes enfermos ya sea con una técnica o con la otra sufren una pérdida mayor o menor de las propiedades de mundo pequeño, estas propiedades van de la mano con una pérdida de la conectividad cerebral y por tanto podemos concluir que la enfermedad del Alzheimer produce una pérdida de conectividad entre las distintas áreas del cerebro.

En ambos estudios se ha llevado a cabo una electroencefalografía con el mismo electroencefalógrafo y realizando el mismo test (MMSE), y aunque hayan sido pacientes diferentes los resultados han sido similares, siendo los resultados de los test MMSE en ambos estudios superiores para

los pacientes sanos o de control, por lo que dichos test señalan en cierta forma la presencia de la enfermedad [9].

Capítulo 7

Conclusiones

Una vez descrito todo el estudio llevado a cabo a lo largo de este trabajo, es turno de presentar las conclusiones obtenidas tras analizar los resultados.

En primer lugar, cabe recordar que el objetivo principal del estudio ha sido probar con ayuda de la teoría de grafos, que la presencia del Alzheimer en un individuo provoca una disminución de la conectividad cerebral, y por tanto, debido a que hemos estudiado el cerebro como una gran red compleja, esto también provocará una pérdida de sus propiedades de mundo pequeño provocando menor conectividad en la red.

El trabajo ha realizado dicho experimento mediante dos estudios diferentes, a los cuales se les ha llamado estudio 1 y estudio 2. Estos estudios se han realizado a dos grupos de pacientes distintos, pero en ambos dividiéndolos en dos grupos separados, por un lado los enfermos de Alzheimer y por el otro lado los pacientes sanos o de control. Por tanto no importa que no sean los mismos pacientes, ya que en ambos se han estudiado grupos de individuos similares.

Los resultados obtenidos han sido de forma más o menos significativa los esperados, ya que en ambos estudios los pacientes enfermos de Alzheimer han obtenido mayor longitud de camino y menor coeficiente de agrupamiento que los pacientes sanos.

Para el segundo estudio, es importante destacar que ha sido necesario elegir un valor de T en el que ambos resultados de coeficiente de agrupamiento y longitud de camino fueran significativos, aunque como ya hemos mencionado, la diferencia en los valores de coeficiente de agrupamiento no ha seguido de forma significativa una tendencia menor para los pacientes enfermos. En cambio si se han obtenido valores mayores de longitud de camino en los pacientes enfermos de Alzheimer. Para elegir el valor de T más significativo se han evitado valores elevados de T , ya que esto producía una fragmentación de la red de forma más rápida en los pacientes enfermos, produciendo así una mayor longitud de camino en los resultados de los pacientes sanos. Con un valor de T intermedio y con resultados significativos en ambos grupos y variables, se demostró entonces que se cumplía lo esperado con respecto a la longitud de camino.

En el estudio 1 en cambio, como todos los nodos estaban conectados entre sí y lo único que variaba eran los pesos de las aristas, los cuales dependían de la densidad espectral de potencia, los resultados se han visto reflejados al sacar los valores promedio de cada grupo. Estos valores se han recogido en una tabla y de forma significativa, se han obtenido los resultados esperados tanto para el coeficiente de agrupamiento como para la longitud de camino.

Por todo esto, como era de esperar, se ha visto que la teoría de grafos es muy determinante a la hora de estudiar enfermedades de tipo neurológico, y se ha visto que el cerebro y la actividad bioeléctrica entre las distintas áreas actúan como una red compleja con conexiones dinámicas.

A su vez, ha quedado claro que el Alzheimer provoca una alteración en la conectividad funcional de la actividad EEG.

Por tanto, esta red que forma el cerebro y su actividad bioeléctrica puede concluirse que se comporta como una red de mundo pequeño, debido a su elevado coeficiente de agrupamiento característico y a su pequeña longitud de camino característica. Estas propiedades las va perdiendo a medida que la demencia va en aumento, provocando así una disminución global de la conectividad. En términos de teoría de grafos, esto sugiere que la enfermedad del Alzheimer conlleva un deterioro del funcionamiento de la red neuronal.

Bibliografía

- [1] F. Abad Alegria. *Introducción a la Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica*. EUNSA, 1992.
- [2] R. Albert and A.L. Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74:47–97, 2002.
- [3] G. Alexanderson. About the cover: Euler and Königsberg’s bridges: A historical view. *Bulletin of the american mathematical society*, 43:567—573, 2006.
- [4] J. Amat Rodrigo. *ANOVA análisis de varianza para comparar múltiples medias*. ciencia de datos, 2016.
- [5] J. Amat Rodrigo. *T-test*. ciencia de datos, 2016.
- [6] N. L. Biggs. *Discrete Mathematics*. Oxford University Press, 2002.
- [7] S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez, and D.U. Hwang. Complex networks: Structure and dynamics. 424:175–308, 2006.
- [8] N. Carral Sainz. “*El que primero llega, más se conecta*”: *Regiones centrales en redes cerebrales estructurales evidenciadas por neurogénesis y redes complejas*. TFG Universidad de Cantabria, 2021.
- [9] S.T. Creavin, S. Wisniewski, A.H. Noel-Storr, C.M. Trevelyan, T. Hampton, D. Rayment, V.M. Thom, K.J.E. Nash, H. Elhamoui, R. Milligan, A.S. Patel, D.V. Tsivos, T. Wing, E. Phillips, S.M. Kellman, H.L. Shackleton, G.F. Singleton, B.E. Neale, M.E. Watton, and S. Cullum. Mini-mental state examination (MMSE) para la detección de la demencia en las personas de 65 años o mayores. 1:1–10, 2016.
- [10] P. Erdős and A. Rényi. Erdős-Rényi models. *Publications of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences*, 5:17, 1960.
- [11] V.M. González Rodríguez, C. Martín Martín, M. Martín Prieto, M.J. González Moneo, F. García de Blas, and S. Riu Subirana. La enfermedad de Alzheimer. 30, 2004.
- [12] V. Latora, V. Nicosia, and G. Russo. *Complex Networks Principles, Methods and Applications*. Cambridge University Press, 2007.
- [13] M. C. Nicolau Llobera, J. Burcet Darde, and R. V. Rial Planas. *Manual de técnicas en Electrofisiología Clínica*. Universidad de las Islas Baleares, 1995.
- [14] D.B. Percival and A.T. Walden. *Wavelet methods for time series analysis*. Cambridge University Press, 2000.

- [15] D. Posthuma, J.C. Eco de Geus, J.C. Elles Mulder, J.A. Dirk Smit, I. Dorret Boomsma, and C.J. Stam. Genetic components of functional connectivity in the brain: The heritability of synchronization likelihood. *Human Brain Mapping*, 26:191–198, 2005.
- [16] J. Poza Crespo, M. García Gadañón, A. Bachiller Matarranz, A. Carreres Rodríguez, E. Rodríguez Manchón, and R. Hornero Sánchez. Aplicación de la teoría de grafos para la caracterización de la actividad electroencefalográfica en la enfermedad de Alzheimer. *Journal of Neurological Sciences*, 298:128–134, 2010.
- [17] T. Shanbao and V. T. Nitish. *Quantitative EEG Analysis Methods and Clinical Applications*. Artech House, 2009.
- [18] T. Snijders. *Transitivity and Triads*. University of Oxford, 2012.
- [19] O. Sporns, G. Tononi, and R. Kötter. The human connectome: A structural description of the human brain. *Plos Computational Biology*, 1, 2005.
- [20] C.J. Stam, B.F. Jones, Nolte. G., M. Breakspear, and Ph. Scheltens. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Cerebral Cortex*, 17:92–99, 2007.
- [21] J. Torres. *Red Compleja como ejemplo de sistema complejo*. Universidad de Granada, 2021.
- [22] D. J. Watts and S. H. Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393:440–442, 1998.